

**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
ESPECIALIDADE DE MEDICINA INTERNA**

**CARACTERIZAÇÃO DA ATEROSCLEROSE SUB-CLÍNICA  
E DOENÇA CORONÁRIA EM DOENTES COM SÍNDROME  
METABÓLICA E DIABETES MELLITUS**

**Ana Teresa de Matos Timóteo**

**Doutoramento em Medicina**

**2013**



---

*The only limit to our realization of tomorrow will be our doubts of today.*

Franklin D. Roosevelt

*All progress is precarious, and the solution of one problem brings us face to face with  
another problem.*

Martin Luther King

*Medicine is a science of uncertainty and an art of probability.*

William Osler

*The philosophies of an age have become the absurdities of the next, and the foolishness  
of yesterday has become the wisdom of tomorrow.*

William Osler



---

**A presente tese deu origem às seguintes publicações:**

1. CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS AND CAROTID PLAQUES IMPROVES PREDICTION OF OBSTRUCTIVE ANGIOGRAPHIC CORONARY ARTERY DISEASE IN WOMEN.

**Ana Teresa Timóteo**, Miguel Mota Carmo, Rui Cruz Ferreira

Angiology, 2013; 64: 57-63

2. CAN METABOLIC SYNDROME PRESENCE PREDICT CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS?

**Ana Teresa Timóteo**, Miguel Mota Carmo, Rui Cruz Ferreira

Journal of Clinical Hypertension, 2012; 14: 507-13

3. DOES METABOLIC SYNDROME PREDICT SIGNIFICANT ANGIOGRAPHIC CORONARY ARTERY DISEASE?

**Ana Teresa Timóteo**, Miguel Mota Carmo, Rui Cruz Ferreira

Revista Portuguesa de Cardiologia, 2012; 31: 769-78

4. PREVALENCE OF METABOLIC SYNDROME AND DIABETES ON A HIGH-RISK POPULATION WITH SUSPECTED CORONARY ARTERY DISEASE.

**Ana Teresa Timóteo**, Miguel Mota Carmo, Rui Cruz Ferreira

Acta Medica Portuguesa, 2012; 25: 83-90

O candidato foi responsável pela realização de 100% dos artigos mencionados, nomeadamente na sua conceção, obtenção dos dados clínicos, criação de base de dados, processamento estatístico e redação dos artigos.

**Orientador: Prof. Dr. Miguel Mota Carmo**

A presente dissertação foi redigida de acordo com o novo Acordo Ortográfico.



## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

AMPc	Adenosina monofosfato cíclica
ANOVA	Análise de variância
Apo	Apolipoproteína
AUC	Area Under Curve (Área por baixo da curva)
CV	Coefficiente Variação
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
EIMc	Espessura Íntima-Média carotídea
FNT - $\alpha$	Factor Necrose Tumoral alfa
GMPc	Guanilato monofosfato cíclico
H	Homens
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	High Density Lipoprotein
HOMA	Homeostasis Model Assessment
IAP-1	Inibidor Activador Plasminogénio - 1
IC	Intervalo de confiança
ICAM	Intercellular Adhesion Molecule
ICC	Interclass Correlation Coefficient
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice Massa Corporal
IVUS	Intravascular ultrasonography
LDL	Low Density Lipoprotein
Ln	Logaritmo base natural
Log	Logaritmo base 10
M	Mulheres
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MCP	Monocyte Chemoattractant Protein
MPT	Microsomal Triglycerides Transfer Protein
MSCT	Multislice computed tomography
OR	Odds ration
PCR	Proteína C Reactiva
PI3	Fosfoinositido-3
ROC	Receiver Operating Characteristics
SHBG	Sex hormone-binding globulin
SM	Síndrome Metabólica
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule
VIF	Variance Inflation Factor
VLDL	Very Low Density Lipoprotein
ADA	American Diabetes Association
AHA/NHLBI	America Heart Association / National Heart, Lung, Blood Institute
ARIC	Atherosclerosis Risk In Communities
ASE	American Society Echocardiography
CAPS	Carotid Atherosclerosis Progression Study
CASS	Coronary Artery Surgery Study
CHS	Cardiovascular Health Study
DECODE	Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe
IDEA	International Day for the Evaluation of Abdominal obesity
IDF	International Diabetes Federation
MESA	Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis
MESYAS	Prevalence of Metabolic Syndrome in the Spanish working population
NCDR	National Cardiovascular Data Registry
NCEP- ATP III	National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III
NHANES III	Third National Health and Nutrition Examination Survey
OMS	Organização Mundial Saúde
PREVADIAB	First diabetes prevalence study in Portugal
SYMFONIE	Cardiovascular risk markers associated with the Metabolic Syndrome in a large French population
USPSTF	United States Preventive Service Task Force
VALSIM	Estudo epidemiológico de prevalência de Síndrome Metabólica na população portuguesa





**RESUMO****Introdução**

A obesidade e a Síndrome Metabólica (SM) são atualmente um importante problema de saúde pública, com prevalências crescentes, que se acompanham também por aumento da prevalência de Diabetes Mellitus (DM). Estudos prévios demonstram associação destas entidades com o aumento de risco de eventos cardiovasculares, em particular a DM. A SM tem sido uma entidade muito debatida nos últimos anos, com aparecimento de diversas definições, contribuindo para resultados díspares no que diz respeito à influência da SM nas doenças cardiovasculares. Também têm sido descritas variações étnicas e regionais. Para além de alguns estudos epidemiológicos na população geral, a informação relativamente à sua influência na presença de doença cardiovascular é desconhecida em Portugal, em particular em populações com suspeita de doença coronária.

**Objetivos**

Esclarecimento de questões relacionadas com a prevalência de SM e a sua influência na evolução de doença aterosclerótica arterial por avaliação de uma população com suspeita de doença coronária.

**População e Métodos**

Estudo observacional, transversal, com inclusão prospetiva de indivíduos admitidos eletivamente para realização de angiografia coronária por suspeita de doença coronária, tendo sido também efetuadas análises laboratoriais e ecografia carotídea para avaliação da espessura íntima-média carotídea (EIMc) e da presença de placas carotídeas. Efetuou-se avaliação dos parâmetros demográficos, antropométricos, determinação do perfil lipídico, glicémia e insulinémia. Os exames angiográficos foram analisados por análise quantitativa semi-automática. Foram excluídos indivíduos com antecedentes conhecidos de doença cardíaca.

**Resultados**

Incluíram-se 300 doentes, com idade média de  $64 \pm 9$  anos, 59% do género masculino. A prevalência de SM de acordo com a definição da AHA/NHLBI foi 48,4% (ajustada para idade e género da população portuguesa) e a prevalência de DM foi 14,8% (ajustada). A concordância global das três definições mais recentes de SM foi de apenas 43%. A prevalência de SM aumenta com a idade e é também mais elevada no género feminino. O componente mais frequente foi a hipertensão arterial, seguido pela obesidade abdominal, a elevação da glicémia e por fim as alterações dos triglicéridos e do colesterol HDL. Por outro lado, a presença de doença coronária significativa (lesões  $\geq 50\%$ ) ocorreu em apenas 51,3% dos doentes, sendo ainda mais baixa no género feminino. Demonstrou-se também uma baixa capacidade preditiva para doença coronária dos testes não invasivos clássicos, em particular no género feminino. A prevalência de doença coronária significativa foi idêntica nos indivíduos com SM comparativamente com indivíduos sem alterações metabólicas (46,3% vs. 48,2%, respectivamente), sendo mais elevado nos diabéticos (65,2%). Os fatores predizentes independentes de doença coronária significativa foram a idade, o género masculino, a elevação da glicémia e dos triglicéridos. Pelo contrário, o Índice de Massa Corporal (IMC) mostrou uma associação protetora relativamente à presença de doença coronária. A SM não é fator predizente de doença coronária. Relativamente às dimensões dos vasos coronários, o IMC correlaciona-se positivamente e a glicémia / DM correlacionam-se negativamente. A EIMc aumenta com o aumento da idade e no género masculino. A EIMc foi intermédia nos doentes com SM ( $0,88 \pm 0,31$  mm) comparativamente com os doentes diabéticos ( $0,97 \pm 0,34$  mm) e os indivíduos "Normais" ( $0,85 \pm 0,34$  mm). Os fatores predizentes independentes de EIMc foram a idade, o género masculino, o colesterol HDL e a insulinémia. A EIMc permite prever com uma acuidade moderada a presença de doença coronária significativa (AUC 0,638), em particular no género feminino, sendo um fator predizente independente de presença de doença coronária (OR 2,35, IC 95% 1,04-5,33,  $p=0,04$ ). Apesar de não se correlacionar com o número de vasos coronários com doença, correlacionou-se com a gravidade da doença (pelo score de Gensini). A insulinémia e o índice HOMA aumentam diretamente com a idade e com o IMC, sendo contudo sobreponíveis em ambos os géneros. Os fatores predizentes de índice HOMA (resistência à insulina) foram o IMC, bem como os restantes componentes de SM, estando o índice HOMA relacionado com a presença de SM e o número dos seus componentes presentes. O limiar para resistência à insulina foi de 2,66 e para SM foi 2,41. Ao contrário das restantes definições de SM, a definição da AHA/NHLBI não é predizente da presença de DM no género masculino. A associação da resistência à insulina com doença coronária foi limiar (OR 1,13, IC 95% 1,00-1,28,  $p=0,045$ ).

**Conclusões**

Numa população com suspeita de doença coronária, a prevalência de SM é muito elevada (superior a 50%), sendo a prevalência de DM de 23%. Também a obesidade e o excesso de peso foram extremamente prevalentes nesta população. A concordância entre definições de SM é baixa. A hipertensão arterial e a obesidade abdominal são os componentes mais frequentes de SM, sendo menos prevalentes as alterações lipídicas. Pelo contrário, a presença de doença coronária significativa foi muito baixa, em particular nas mulheres. A SM não se associou à presença de doença coronária significativa, estando esta mais dependente das alterações do metabolismo glicídico e dos triglicéridos, bem como de outros fatores de risco não modificáveis, nomeadamente a idade e o género. A EIMc da carótida comum e a presença de placas carotídeas é mais elevada nos indivíduos diabéticos, estando também ligeiramente aumentada nos doentes com SM, sendo os fatores predizentes de EIMc apenas a idade, o género, a hiperinsulinémia bem como os níveis baixos de colesterol HDL. A utilização da avaliação da EIMc na estratificação de risco pré-angiografia coronária, poderá ser útil no género feminino. A hiperinsulinémia e o índice HOMA (índice de resistência à insulina), estão relacionados com o IMC e consequentemente com a presença de obesidade, embora também se correlacione de forma independente com os outros componentes de SM. A resistência à insulina associou-se à presença de SM. Relativamente à capacidade preditiva da coexistência com DM, verificou-se associação com a definição da NCEP-ATP III e da IDF, contudo, a definição da AHA/NHLBI só foi predizente de DM nas mulheres

**ABSTRACT****Introduction**

Obesity and Metabolic Syndrome (MS) are a major public health problem, with increasing prevalence, that follows the increase in diabetes prevalence. Previous studies showed an association of both entities with increased cardiovascular risk, particularly diabetes. MS has been debated in the last few years, with several definitions and different results when analysed the influence of MS on cardiovascular diseases. There are also some regional and ethnical variations. Beyond general population epidemiological studies, information about the influence on cardiovascular disease in Portugal is unknown, particularly in patients with suspected coronary disease.

**Objectives**

To clarify several questions regarding the prevalence of MS and the influence in arterial atherosclerotic disease by evaluation of a population with suspected coronary artery disease.

**Population and Methods**

Observational, cross-sectional study with prospective inclusion of individuals admitted electively for coronary angiography with suspicion of coronary artery disease. All individuals also performed laboratorial evaluation and carotid ultrasound to evaluate carotid intima-media thickness (cIMT) and carotid plaques. We also evaluated demographic, anthropometric parameters, lipid profile, blood glucose and blood insulin. Angiographic data was obtained by semi-automated quantitation. Individuals with previously known cardiac history were excluded from the study.

**Results**

We included 300 individuals with a mean age of  $64 \pm 9$  years, 59% males. MS prevalence according to AHA/NHLBI definition was 48.4% (adjusted for age and gender of the Portuguese population) and the adjusted prevalence of diabetes was 14.8%. Global agreement between the more recent three definitions of MS was only 43%. MS prevalence increases with age and is also higher in women. The most frequent components were hypertension and abdominal obesity, followed by elevated glucose and triglycerides and low HDL-cholesterol. Significant coronary artery disease (stenosis  $\geq 50\%$ ) was present in only 51.3% of patients, being lower in females. Non-invasive tests also had a low predictive capacity, particularly in females. The prevalence of significant coronary disease was identical in patients with MS compared with normal metabolism individuals (46.3% vs. 48.2%, respectively), being higher in diabetics (65.2%). Independent predictive factors for coronary disease were age, male gender, high blood glucose and triglycerides. On the contrary, Body Mass Index (BMI) was a protective factor for coronary disease. MS wasn't a predictor of coronary disease. BMI showed a positive correlation with coronary vessel diameter and glucose / diabetes had a negative correlation. CIMT increased with age and was higher in males. CIMT was intermediate in patients with MS ( $0.88 \pm 0.31$  mm) when compared to diabetic patients ( $0.97 \pm 0.34$  mm) and "Normal" individuals ( $0.85 \pm 0.34$  mm). Independent predictors for cIMT were age, male gender, HDL-cholesterol and insulin. CIMT had a moderate predictive accuracy for coronary disease (AUC 0.638), particularly in females and is an independent predictor of the presence of significant coronary disease (OR 2.35, 95% CI 1.04-5.33,  $p=0.04$ ). Although it did not correlate with the number of diseased coronary arteries, it correlated with coronary disease severity by the Gensini score. Insulin and HOMA index increase directly with age and BMI, but were identical in both genders. Predictive factors for HOMA index (insulin resistance) were BMI as well as the other MS components. HOMA index is related to MS and the number of its components. The cut-off for insulin resistance was 2.66 and for MS 2.41. Unlike other MS definitions, AHA/NHLBI definition is not a predictor of diabetes in males. There was a borderline association between insulin resistance and coronary disease (OR 1.13, 95% CI 1.00-1.28,  $p=0.045$ ).

**Conclusions**

In a population of patients with suspected coronary disease, MS prevalence is extremely high (above 50%) with a diabetes prevalence of 23%. Also obesity and overweight are very prevalent in this population. Global agreement between MS definitions is however low. Hypertension and abdominal obesity are the most frequent components, with a lower prevalence of lipid abnormalities. Coronary disease prevalence was low, particularly in women. MS wasn't associated with coronary disease. Coronary disease was related to glucose and triglycerides, as well as with other non-modifiable factors such as age and gender. CIMT and carotid plaques are increased in diabetic patients, and also slightly elevated in patients with MS, but cIMT independent predictors were age, male gender, insulin and HDL-cholesterol. CIMT can be useful in risk stratification before coronary angiography particularly in women. Elevated insulin and HOMA index (an insulin resistance index) are related with BMI and consequently with obesity, and it was also correlated with other MS components. Insulin resistance was associated with MS. The presence of diabetes was associated with the presence of MS by NCEP-ATP III and IDF definitions; however, AHA/NHLBI definition was only predictive of diabetes in females.

INTRODUÇÃO .....	13
Síndrome Metabólica e Obesidade .....	15
Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular - Fisiopatologia.....	19
Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular – Dados clínicos.....	23
Risco Cardiovascular .....	26
OBJETIVOS .....	29
MÉTODOS .....	35
População.....	37
Exames laboratoriais .....	37
Análise de parâmetros antropométricos.....	38
Definições de Síndrome Metabólica e Diabetes mellitus .....	38
Angiografia coronária.....	39
Estudo carotídeo.....	41
Amostragem e tratamento de dados .....	42
Análise estatística.....	44
CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO.....	49
PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES.....	53
Resultados .....	55
Discussão .....	62
PREVALÊNCIA DE DOENÇA CORONÁRIA .....	75
Resultados .....	77
Discussão .....	81
GRUPOS METABÓLICOS E DOENÇA CORONÁRIA .....	87
Resultados .....	89
Discussão .....	99
GRUPOS METABÓLICOS E DOENÇA CAROTÍDEA .....	115
Resultados .....	117
Discussão .....	123
DOENÇA SUB-CLÍNICA CAROTÍDEA E DOENÇA CORONÁRIA.....	131
Resultados .....	133
Discussão .....	138
RESISTÊNCIA À INSULINA.....	149
Resultados .....	151
Discussão .....	160
LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	167
CONCLUSÕES .....	175
BIBLIOGRAFIA.....	181
AGRADECIMENTOS .....	213
ARTIGOS PUBLICADOS .....	217



## INTRODUÇÃO

---



### Síndrome Metabólica e Obesidade

Nos últimos anos, acompanhando as profundas alterações ambientais, comportamentais e os estilos de vida, a obesidade e a Síndrome Metabólica (SM) tornaram-se um dos grandes problemas de saúde pública em todo o mundo, mais importante nos países desenvolvidos, mas a aumentar rapidamente nos países em vias de desenvolvimento <sup>(1,2)</sup>. A combinação da obesidade e da diabetes mellitus tipo 2 são hoje reconhecidas como uma das principais ameaças à saúde do século XXI. A resistência à insulina precede o início da diabetes mellitus, estando já presente nas situações pré-diabéticas, caracterizadas por alterações da glico-regulação e das quais faz parte a obesidade <sup>(3)</sup>. A obesidade está também associada ao desenvolvimento de um estado pró-inflamatório, com elevação de diversos marcadores inflamatórios <sup>(4)</sup>. Por sua vez, estes mediadores inflamatórios contribuem para o desenvolvimento de perturbações da síntese e da ação do óxido nítrico a nível endotelial <sup>(4-10)</sup>. Condicionam também reduções da resposta celular à insulina (resistência periférica à insulina) por interferência nas vias de sinalização celular<sup>(5-7)</sup>.

A descrição da associação de fatores de risco tem já mais de 80 anos, quando Kylin descreveu a associação de hipertensão arterial, hiperglicémia e gota <sup>(11)</sup>. Mais tarde, em 1947, Vague reportou que a obesidade de tipo androide se associava a anomalias metabólicas encontradas habitualmente na diabetes mellitus e na doença cardiovascular<sup>(12)</sup>. Também na década de 40, Himsworth reconheceu que a diabetes não é apenas resultado de uma deficiência de insulina, mas também de uma acção ineficaz da mesma a nível periférico<sup>(13)</sup>. Apenas em 1988 foi descrita por Reaven a entidade que este designou por Síndrome X, caracterizada pela presença de resistência à insulina e de hiperglicémia, hipertensão arterial, colesterol HDL (*High-Density Lipoprotein*) baixo e elevação do colesterol VLDL (*Very-Low-Density Lipoprotein*) e dos triglicéridos <sup>(14)</sup>.

Subsequentemente, esta entidade foi analisada em inúmeros estudos com outras designações: Síndrome de Resistência à Insulina, Síndrome Dismetabólica, Cintura Hipertrigliceridêmica e Quarteto Fatal <sup>(15)</sup>. O termo Síndrome Metabólica foi o que gerou maior consenso e é o utilizado atualmente. Não está contudo completamente esclarecido qual o componente essencial desta entidade. A sua relevância clínica assenta no facto de se relacionar com o aparecimento de doença cardiovascular aterosclerótica e/ou diabetes. Esta síndrome engloba uma diversidade de fatores de risco convencionais para doença coronária, mas também outros fatores de risco subjacentes.

A primeira descrição de critérios para diagnóstico de SM teve origem num grupo de trabalho sobre a diabetes da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 1998 <sup>(16)</sup> (Tabela 1). Esta definição baseava-se na resistência à insulina (ou os seus indicadores – perturbação da tolerância à glicose, perturbação da glicémia em jejum e diabetes) como componente essencial, associado a pelo menos dois dos seguintes: elevação da tensão arterial, hipertrigliceridemia e / ou colesterol HDL baixo, obesidade (pela medição cintura/anca ou índice de massa corporal) e microalbuminúria. Apesar de útil, esta definição apresentava várias limitações, sendo a mais relevante a dificuldade de aplicação clínica relacionada com a necessidade de medições da resistência à insulina. Em 1999, o *European Group for the Study of Insulin Resistance* propôs uma nova definição, na qual foram excluídos os indivíduos diabéticos e foi também considerada a presença de hiperinsulinémia <sup>(17)</sup>. A obesidade caracterizou-se com base no perímetro abdominal. Também aqui, a resistência à insulina foi o ponto fulcral desta definição, associada a outras duas variáveis de entre as seguintes: obesidade abdominal, hipertensão arterial, elevação dos triglicéridos e da glicémia e redução do colesterol HDL. Mais tarde, em 2001, surgiu a definição do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III), a definição mais utilizada para investigação nesta área e criada com o objetivo de simplificar o diagnóstico clínico, ainda algo difícil na definição anterior, pela necessidade de medição da insulinémia, que é uma técnica laboriosa e não



disponível em todos os laboratórios <sup>(18)</sup> (Tabela 1). Esta definição é menos centralizada no metabolismo glicídico comparativamente com as definições anteriores, tratando todos os seus componentes de igual modo – são considerados para o diagnóstico três dos cinco critérios seguintes: obesidade abdominal (com base na definição de 1998 do *National Institute of the Health Obesity Clinical Guidelines*), elevação dos triglicéridos, redução do colesterol HDL, hipertensão arterial e elevação da glicemia em jejum. Nesta definição voltaram a ser incluídos os diabéticos. Deixaram de se utilizar as medições de resistência à insulina nos critérios de diagnóstico, uma vez que já era clara a elevada correlação entre obesidade e resistência à insulina.

Tabela 1 – Descrição dos parâmetros das definições mais utilizadas de Síndrome Metabólica

Parâmetro clínico	OMS (1998)	NCEP ATP III (2001)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Resistência Insulina	IOG, EGJ, DM2 ou diminuição sensibilidade insulina  e ≥ 2 dos seguintes	Não  Associação de ≥ 3 dos seguintes	Não	Não  Associação de ≥ 3 dos seguintes
Obesidade	H: cintura/anca 0,90 M: cintura/anca 0,85 e/ou IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup>	H: PA ≥ 102 cm M: PA ≥ 88 cm	H Europeus: PA ≥ 94 cm M Europeias: PA ≥ 80 cm e ≥ 2 dos seguintes	H: PA ≥ 102 cm M: PA ≥ 88 cm
Dislipidemia aterogénica	H: TG ≥ 150 mg/dl e/ou C-HDL < 35 mg/dl M: TG ≥ 150 mg/dl e/ou C-HDL < 39 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl H: C-HDL < 40 mg/dl M: C-HDL < 50 mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl ou sob terapêutica H: C-HDL < 40 mg/dl ou sob terapêutica M: C-HDL < 50 mg/dl ou sob terapêutica	TG ≥ 150 mg/dl ou sob terapêutica H: C-HDL < 40 mg/dl ou sob terapêutica M: C-HDL < 50 mg/dl ou sob terapêutica
Elevação tensional	≥ 140/90 mmHg	≥ 130/85 mmHg	TAS ≥ 130 mmHg ou TAD ≥ 85 mmHg ou sob terapêutica	TAS ≥ 130 mmHg ou TAD ≥ 85 mmHg ou sob terapêutica
Alteração metabolismo glucídico	IOG, EGJ, DM2	> 110 mg/dl (incluindo DM2)	> 100 mg/dl ou sob terapêutica	> 100 mg/dl ou sob terapêutica
Outros	Microalbuminúria			

IOG – Intolerância Oral à Glicose; EGJ – Elevação da Glicemia Jejum; DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2; H – Homens; M – Mulheres; IMC – Índice Massa Corporal; PA – Perímetro Abdominal; TG – Triglicéridos; C-HDL – Colesterol-HDL; TAS – Tensão Arterial Sistólica; TAD – Tensão Arterial Diastólica.

Em 2003, a *American Association of Clinical Endocrinologists* criou uma nova definição, mais uma vez baseada na resistência à insulina <sup>(19)</sup>. Os critérios *major* são a intolerância a glicose, hipertrigliceridemia, colesterol HDL baixo e hipertensão arterial. Mais uma vez, não se incluíram nesta entidade os doentes com diabetes. A obesidade seria aqui considerada como um fator apenas contributivo para o desenvolvimento da resistência à insulina. Por esse facto, esta definição foi objeto de muitas críticas, permanecendo a definição da NCEP-ATP III como a mais utilizada pela sua simplicidade. No entanto, também a definição do NCEP-ATP III apresenta algumas questões discutíveis, a mais

importante relacionada com a constatação de diferenças étnicas (como por exemplo em indivíduos de origem oriental), em particular para os limiares de obesidade. Por este motivo, em 2005, a *International Diabetes Federation* (IDF) em colaboração com as entidades envolvidas na criação das definições prévias, criou a sua própria definição <sup>(20)</sup> (Tabela 1). A obesidade abdominal foi considerada como peça central e dada a sua elevada correlação com a resistência à insulina tornou a medição desta última mais uma vez desnecessária. Os critérios para obesidade abdominal foram especificados por nacionalidade ou etnia. Os restantes elementos são idênticos à definição do NCEP-ATP III, com exceção do limiar de glicémia, agora considerando 100 mg/dL, com base nas recomendações da *American Diabetes Association* (ADA) à data <sup>(21)</sup>. Inclui também uma recomendação referente a outras medições adicionais ainda em estudo, como a avaliação tomográfica da gordura visceral, medição da adiponectina, leptina, apolipoproteína B, partículas de LDL, Proteína C Reativa (PCR), Interleucina 6 (IL-6), Inibidor do Ativador do Plasminogénio-1 (IAP-1) e fibrinogénio (marcadores de inflamação e trombóticos).

Mais recentemente, surgiu uma nova definição, constituindo uma declaração conjunta do *American Heart Association / National Heart Lung Blood Institute* (AHA/NHLBI) <sup>(15)</sup>. Esta definição é essencialmente uma revisão dos critérios prévios do NCEP-ATP III, dada a simplicidade da sua utilização (Tabela 1). No entanto, tal como a definição da IDF, mantém uma ressalva relativa a alguns grupos étnicos com perímetro abdominal mais baixo (em particular grupos populacionais orientais) e por isso com limiares específicos. Houve igualmente atualização da definição dos limiares da glicose em jejum, com base na definição da ADA de intolerância à glicose tal como na definição da IDF <sup>(21)</sup>. A introdução de outras medições na avaliação da síndrome parece ser muito importante, particularmente no que diz respeito à identificação de estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios com relação já demonstrada no aumento de risco cardiovascular e a justificar medidas de intervenção específicas. Contudo, esta definição mais recente e atualizada não tem sido ainda aplicada por norma em trabalhos de investigação.

### Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular - Fisiopatologia

O aumento da obesidade e do excesso de peso parece ter implicações importantes no risco cardiovascular. Com efeito, o tecido adiposo é hoje considerado um órgão endócrino ativo, com um importante papel na regulação do metabolismo sistêmico, mediado pela produção de fatores derivados dos adipócitos (adipoquinas) e pela secreção de citocinas<sup>(22)</sup>. Dentro das adipoquinas, as mais estudadas são a adiponectina e a leptina, e mais recentemente tem também sobressaído o papel da resistina. Nas situações de obesidade e na diabetes mellitus, as concentrações de adiponectina e leptina encontram-se diminuídas e aumentadas, respetivamente <sup>(22)</sup>. A hiperplasia e hipertrofia do adipócito acompanha-se de redução da produção de adiponectina, que em situações normais apresenta propriedades anti-inflamatórias <sup>(23)</sup>. Por outro lado, a leptina tem efeitos pró-agregantes plaquetários, induzindo também *stress* oxidativo e inflamação com efeitos sobre as células endoteliais <sup>(23)</sup>. A obesidade associa-se ao aumento das concentrações plasmáticas de mediadores inflamatórios como a PCR, a IL-6 e o fator de necrose tumoral (FNT) -  $\alpha$  bem como aumento de mediadores pró-trombóticos como o IAP -1<sup>(4,23)</sup>. As citocinas pró-inflamatórias podem contribuir para a resistência à insulina pela modulação da sinalização e transcrição da insulina <sup>(24)</sup>. O FNT- $\alpha$  inibe a autofosforilação dos resíduos tirosina no recetor de insulina, induzindo a fosforilação dos resíduos serina desses mesmos recetores, em particular nos adipócitos <sup>(5)</sup>. Este efeito celular contribui para a diminuição da resposta dos recetores à insulina não só a nível periférico mas também a nível das células endoteliais causando perturbação da síntese do óxido nítrico (um potente vasodilatador), e disfunção endotelial <sup>(5)</sup>. A sinalização intracelular da insulina envolve duas vias. A via do fosfatidilinositol-3 (PI3) quinase / Akt / proteína quinase B, que induz ativação da sintase endotelial do óxido nítrico, é a mais afetada; A via da proteína quinase que ativa a mitogénese (*mitogen-activated protein kinase* – MAPK) não é

geralmente modificada <sup>(4,6,7)</sup>. Verifica-se assim redução da produção de óxido nítrico, criando alterações do balanço entre o óxido nítrico e a endotelina-1, cuja ação vasoconstritora a nível do músculo liso vascular é responsável pela diminuição do fluxo sanguíneo periférico, agravando assim a resistência à insulina. Para além de promover a vasodilatação, o óxido nítrico produzido pela sintase do óxido nítrico constitutiva inibe o crescimento celular a nível vascular, reduz a inflamação e tem efeitos antiagregantes plaquetários. Na disfunção endotelial, com redução da atividade da sintase do óxido nítrico e consequente redução da produção de óxido nítrico, estes mecanismos protetores estão comprometidos.

A adipoquina mais recentemente identificada foi a resistina, cujos níveis se encontram aumentados na obesidade e se correlacionam com o índice de massa corporal e o conteúdo corporal de gordura visceral, parecendo ter um papel muito importante na predição de doença cardiovascular, nomeadamente da aterosclerose coronária, independentemente da presença de obesidade <sup>(25-33)</sup>. Em humanos, a resistina é produzida pelos adipócitos e macrófagos do tecido adiposo <sup>(34)</sup>. Nos indivíduos com obesidade abdominal, a dislipidémia habitualmente encontrada é caracterizado pela elevação de triglicéridos, redução do colesterol HDL e aumento das partículas de LDL (*Low-Density Lipoprotein*) que são pequenas e densas, sendo a principal anomalia lipoproteica relacionada com este tipo de dislipidémia a elevação de VLDL <sup>(34-39)</sup>. Esta, por sua vez, é atribuída a aumento da secreção hepática de triglicéridos e apolipoproteína (apo) B que irão formar as partículas de VLDL <sup>(37,38)</sup>. Um estudo recente mostrou os efeitos da resistina na indução da expressão e secreção de apoB pelo hepatócito através da estimulação de processos celulares de síntese e/ou estabilidade da proteína apoB, com consequente incorporação desta nas partículas de lipoproteínas destinadas a secreção <sup>(34)</sup>. A resistina aumenta o RNAm da apoB, estimulando assim a transcrição de apoB. Por outro lado, aumenta também os mecanismos envolvidos na estabilidade / diminuição da degradação da apoB, através da inibição da degradação mediada pelo

proteossoma. A resistina estimula a enzima MPT (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*) que é crucial para a transferência de lípidos para a apoB, regulando assim a sua estabilidade. Este aumento de produção de apoB e consequentemente de VLDL induzido pela resistina ocorre independentemente dos níveis de ácidos gordos livres, o maior estimulador de produção de VLDL em humanos. Está contudo descrito um mecanismo de *feed-back* negativo relativamente à produção de apoB na presença de níveis muito elevados de resistina, bem como de ácidos gordos livres, funcionando como mecanismo protetor. Para além do aumento da secreção de apoB para produção de VLDL, verifica-se também estimulação da secreção lipídica por ativação das vias de lipogénese intracelular mediadas pelos fatores transcripcionais SREBP1 e SREBP2, com aumento da incorporação de triglicéridos e colesterol nas partículas de VLDL. O próprio tamanho das partículas de VLDL é mais reduzido, sendo estas mais densas. Este efeito pode ser mediado pelo aumento da produção de apoE que é um ligando de lipases de superfície, induzindo processos de lipólise. Verifica-se assim um aumento não só do número de partículas de VLDL, sendo estas também mais pequenas e densas e por esse facto mais aterogénicas. Está descrito envolvimento da resistina no desenvolvimento da esteatose hepática por induzir o aumento do conteúdo de lípidos neutros nos hepatócitos <sup>(34)</sup>. A resistina influencia também a expressão e secreção de outras adipoquinas bem como de citocinas que por sua vez podem influenciar a produção de lipoproteínas hepáticas <sup>(40,41)</sup>. Tal como a leptina, também a resistina induz *stress* oxidativo e inflamação a nível das células endoteliais <sup>(34,42)</sup>. Tem igualmente efeitos diretos de inibição das vias de sinalização da insulina, nomeadamente a via da PI3/Akt e da MAPK por redução da expressão de proteínas-chave destas vias, induzindo resistência à insulina e consequente hiperinsulinémia, ela própria indutora de aumento de produção de apoB e VLDL <sup>(43,44)</sup>.

Alguns fármacos parecem influenciar os níveis das adipoquinas. Assim, está descrito que estatinas (pravastatina, sinvastatina, rosuvastatina e atorvastatina), fenofibrato, inibidores de enzima de conversão da angiotensina (ramipril e quinapril), bloqueadores dos

recetores da angiotensina (telmisartan, irbesartan e candesartan), bloqueadores-beta e fármacos antidiabéticos (acarbose, glimepiride, pioglitazona e rosiglitazona) se associam a aumento dos níveis de adiponectina <sup>(45)</sup>. Comparativamente com a adiponectina, os efeitos dos fármacos nos níveis de resistina estão menos esclarecidos. Contudo, alguns estudos apontam para efeitos benéficos de redução dos níveis de resistina com a rosiglitazona, amlodipina e pitavastatina <sup>(46-48)</sup>. Estes efeitos pleiotrópicos necessitam confirmação em estudos mais alargados, podendo mesmo num futuro próximo permitir medidas terapêuticas dirigidas aos efeitos perniciosos da obesidade.

A resistência à ação da insulina é o principal fator indutor de estados de hiperinsulinémia e hiperglicémia, uma vez que as funções habituais da insulina são a de facilitar a utilização de glicose a nível periférico, em particular a nível muscular <sup>(49)</sup>. Em doses baixas, a insulina tem efeitos anti-inflamatórios através da supressão da expressão de oxidase do NADPH, da *intracellular adhesion molecule* (ICAM)-1 e da *monocyte chemoattractant protein* (MCP)-1 e reduzindo também a produção de radicais livres de oxigénio. Por outro lado, as infusões prolongadas de insulina (simulando situações de hiperinsulinémia prolongada como sucede na presença de resistência à insulina) estão associadas a disfunção endotelial <sup>(4)</sup>. A própria hiperglicémia promove a formação de produtos avançados de glicosilação que conduzem à formação de radicais livres de oxigénio<sup>(15,21)</sup>. Os radicais livres de oxigénio transformam o óxido nítrico em peroxinitrito que tem efeitos pró-aterogénicos <sup>(10)</sup>. Os produtos de glicosilação são responsáveis pela redução da disponibilidade de óxido nítrico por inibição da sintase do óxido nítrico, atenuando assim a resposta vasodilatadora dependente do endotélio <sup>9)</sup>. A hiperglicémia promove também a expressão endotelial de IL-6, *Vascular Cell Adhesion Molecule* (VCAM) -1 e MCP-1, induzindo um estado inflamatório vascular. Assim, a obesidade e subsequente resistência à insulina, conduzem a um aumento de expressão de moléculas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e alterações dos processos de trombose e

fibrinólise com consequente suscetibilidade ao desenvolvimento não só de aterosclerose mas também de fenómenos trombóticos <sup>(4)</sup>.

### Síndrome Metabólica e Doença Cardiovascular – Dados clínicos

Nos indivíduos diabéticos, está claramente estabelecido desde há vários anos o desenvolvimento de alterações morfológicas do diâmetro dos pequenos vasos e estreitamento difuso dos vasos, que contudo ocorre também em doentes com intolerância à glicose <sup>(50)</sup>. Diversos estudos têm demonstrado que a presença de SM é predizente de doença cardiovascular e diabetes mellitus <sup>(50-52)</sup>. As placas ateroscleróticas nestes doentes têm maior conteúdo lipídico e menor componente fibroso, aumentando por isso a sua instabilidade <sup>(53)</sup>. Não é por isso, de surpreender, a elevada prevalência de SM em doentes jovens com enfarte agudo do miocárdio, situada entre 45 e 60% <sup>(54,55)</sup>. O prognóstico é agravado em doentes com SM e carga aterosclerótica alta, mas também quando estes doentes com SM apresentam carga aterosclerótica baixa <sup>(56)</sup>. Em doentes submetidos a angioplastia coronária, a ocorrência de eventos cardíacos num seguimento médio de 12 anos é significativamente superior nos doentes com SM <sup>(57)</sup>.

Duas meta-análises publicadas antes de 2005 e que não incluíram a definição mais recente de SM pela AHA/NHLBI, demonstraram a associação entre SM e eventos cardiovasculares, em particular no género feminino e com a definição da OMS <sup>(58,59)</sup>. Esta associação manteve-se mesmo após ajuste para outros fatores de risco, o que corrobora a existência de um fenómeno de potenciação de risco e relevância epidemiológica. Uma meta-análise mais recente, que comparou as definições de SM da NCEP-ATP III e da AHA/NHLBI e as respetivas versões modificadas, nomeadamente com a utilização do Índice de Massa Corporal (IMC) em vez do perímetro abdominal na definição de obesidade abdominal, confirmou a associação entre SM e eventos cardiovasculares <sup>(60)</sup>. Analisando em conjunto todos os estudos, independentemente da definição, a presença

de SM associou-se a um aumento de duas vezes do risco de doença cardiovascular, mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral e aumento de 1,5 vezes no risco de mortalidade total <sup>(60)</sup>. Assim, os doentes com SM apresentam maior risco para eventos cardiovasculares do que para mortalidade total. Os riscos são significativamente superiores nas mulheres, comparativamente com os homens, em particular no que diz respeito à mortalidade total. Mesmo na ausência de diabetes mellitus, a presença de SM associou-se a aumento de risco de mortalidade cardiovascular (Risco Relativo: 1,75), enfarte miocárdio (Risco Relativo: 1,62) e acidente vascular cerebral (Risco Relativo: 1,86), não sendo contudo significativo para a mortalidade total <sup>(60)</sup>. O risco cardiovascular conferido pelo SM tem pouca variação entre as definições NCEP-ATP III e a mais recente definição da AHA/NHLBI, bem como nas definições modificadas <sup>(60)</sup>.

Ao contrário desta última meta-análise, numa análise de um sub-grupo do estudo Framingham, constatou-se que a SM (pela definição NCEP-ATP III) aumentou o risco de doença cardiovascular num seguimento de 8 anos apenas no género masculino, com aumento do risco de diabetes mellitus em ambos os géneros <sup>(61)</sup>. Estes dados sugerem que a expressão da SM difere em função do género, mas também da definição de SM utilizada.

Esta associação entre SM e risco de eventos cardiovasculares verificou-se não apenas em populações sem doença coronária prévia, mas também em doentes com doença coronária conhecida <sup>(62-72)</sup>. Contudo, nem todos os estudos são consensuais. Com efeito, outros autores que analisaram a capacidade preditiva da SM para eventos cardiovasculares em populações com idade média, constataram através da análise das curvas *Receiver Operating Characteristics*, que a associação da SM a algoritmos de risco tradicionais (como o *score* de Framingham), não aumenta a capacidade preditiva <sup>(73)</sup>.



O conceito de SM tem sido, desde a sua apresentação, objeto de grande controvérsia, sendo contestado por diversos autores não só a sua definição mas também a patogenia, relevância clínica e repercussão terapêutica, não faltando mesmo quem defenda a sua inexistência <sup>(74)</sup>. Por um lado, surge a questão relacionada com a designação “síndrome” que numa perspetiva clássica representa um conjunto de sinais e sintomas, bem como de alterações morfológicas e/ou laboratoriais, ligados entre si por uma fisiopatologia comum, uma terapêutica específica e um prognóstico particular que não são fáceis de aplicar no caso da SM pela dificuldade em estabelecer uma via fisiopatológica subjacente e prever a relevância efetiva da mesma. Existem também dúvidas sobre a acuidade das diferentes definições de SM em identificar a resistência à insulina: num estudo em não-diabéticos com excesso de peso/obesidade, detetou-se insulino-resistência em 78% dos indivíduos com SM, mas apenas 48% dos insulino-resistentes apresentavam SM <sup>(75)</sup>. Assim, não é possível assegurar uma única via fisiopatológica da resistência à insulina, sendo até mais provável que exista mais do que uma via fisiopatológica, podendo a resistência à insulina ser uma causa e não consequência das alterações endócrino-metabólicas associadas à obesidade e redução dos níveis de adiponectina <sup>(76)</sup>. Não existem também provas de que as diferentes agregações de fatores de risco predizem um risco cardiovascular semelhante, sendo que o diagnóstico é baseado em componentes que variam ao longo do tempo. Outros autores mostram resultados díspares, onde a diabetes mellitus e a SM não são fatores predizentes de doença cardiovascular, sobretudo após ajuste para outras variáveis como a posição sócioeconómica <sup>(77)</sup>. Existe mesmo dúvida de que o potencial patogénico da SM vá para além do potencial patogénico dos seus componentes individuais <sup>(78,79)</sup>. Num estudo, o risco de mortalidade cardiovascular associada à SM (definição NCEP-ATP III) foi semelhante ao da glicémia aumentada e hipertensão arterial <sup>(80)</sup>. Outros investigadores mostraram que os componentes individuais da síndrome são determinantes mais importantes de doença cardiovascular do que as definições da OMS ou do NCEP-ATP III <sup>(81,82)</sup>. Noutra meta-análise, a SM não foi fator predizente independente de progressão de placa aterosclerótica após ajuste para os seus

componentes <sup>(83)</sup>. Outras observações em populações gerais não suportam a hipótese de um efeito sinérgico dos componentes de SM na aterosclerose carotídea sub-clínica ou nos eventos clínicos <sup>(84-86)</sup>. Pelo contrário, nos estudos referidos anteriormente verificou-se que a SM permite prever genuinamente doença cardiovascular e mortalidade independentemente dos seus componentes <sup>(86)</sup>. Assim, a SM tem conduzido a algumas opiniões contraditórias. Contudo, em populações de alto-risco, o valor preditivo de SM, para além do fornecido pelos seus componentes individuais, poderá ser diferente das populações gerais analisadas na maioria dos trabalhos. A inexistência de limiares únicos para as variáveis contínuas, tais como o perímetro abdominal e a glicémia, contribuem também para a polémica desta entidade. Finalmente, em relação ao tratamento, este limita-se à implementação de medidas gerais de modificação dos estilos de vida (aumento da atividade física e redução do consumo calórico), bem como no tratamento de cada um dos seus componentes individualmente. A SM não deve ser contudo confundida com modelos de predição de risco. Em termos epidemiológicos, o conceito de SM é relevante, uma vez que a agregação de vários fatores de risco tem valor preditivo do risco de diabetes mellitus e doença cardiovascular a longo-prazo (embora a correlação varie com a definição utilizada conforme já mencionado). Trata-se assim de um conceito clínico que permite aos clínicos a identificação de indivíduos com aumento do risco cardiometabólico, que poderão beneficiar de uma intervenção mais agressiva na alteração de estilos de vida, assim como no tratamento da resistência à insulina, hipertensão e dislipidémia.

### Risco Cardiovascular

As doenças vasculares continuam em crescimento nos países desenvolvidos, sendo que a doença arterial coronária é a mais frequente e também a causa principal de mortalidade em toda a União Europeia, com exceção da Grécia, a anterior República Jugoslava da Macedónia e Portugal, onde é o acidente vascular cerebral (com uma das maiores incidências no mundo) <sup>(87)</sup>. É por esse motivo importante a identificação dos doentes em

---

risco de desenvolver eventos cardiovasculares de modo a permitir o início de intervenções preventivas e modificação de estilos de vida. Tradicionalmente, têm-se utilizado diversos *scores* de avaliação para estratificação de risco de eventos cardio e cerebro-vasculares a curto-prazo (10 anos). Nos Estados Unidos da América, o mais utilizado é o *score* de Framingham, enquanto na Europa, se tem utilizado preferencialmente o SCORE (este último com uma versão para os países de alto risco cardiovascular e outra para países com risco mais baixo, entre os quais está incluído Portugal) <sup>(88,89)</sup>. Estes *scores* categorizam os indivíduos de acordo com o risco de eventos vasculares a 10 anos (baixo, intermédio ou elevado).

Os *scores* de predição de risco tradicionais têm-se demonstrado úteis, mas estas ferramentas apresentam limitações. Por um lado, cerca de 75% da população é classificada com tendo risco baixo ou intermédio, sendo que 60% dos eventos cardiovasculares ocorrem nestes grupos de risco <sup>(90)</sup>. Por outro lado, em populações particulares, como os jovens e as mulheres, a aplicabilidade das habituais tabelas de risco cardiovascular não é adequada uma vez que parecem sub-valorizar o risco. Face a estas limitações, existe necessidade de melhorar a avaliação de risco cardiovascular com recurso a outras técnicas de deteção de aterosclerose idealmente em fase sub-clínica.

A medição da espessura intima-média das artérias carótidas (EIMc) parece ser útil, dada a sua associação a eventos cardiovasculares, suportando a sua utilização como marcador de doença coronária <sup>(91)</sup>. Com efeito, a EIMc, facilmente obtida por métodos não invasivos, associa-se à prevalência e incidência de eventos coronários e acidente vascular cerebral. Por isso, a avaliação da EIMc é considerada uma técnica apropriada na avaliação de risco cardiovascular em doentes classificados como tendo risco intermédio (pelos *scores* de avaliação de risco cardiovascular convencionais), em particular na presença de múltiplos fatores de risco, como é o caso da SM <sup>(92)</sup>. Assim, a ultrasonografia carotídea pode ser potencialmente utilizada para validar a relação entre SM e o risco de doença

cardiovascular num estadio pré-clínico precoce <sup>(93)</sup>. As recomendações internacionais consideram que a avaliação da EIMc não está indicada em indivíduos com doença cardio e cerebrovascular estabelecida pela incerteza do seu benefício <sup>(92)</sup>. Não está igualmente recomendada a sua avaliação seriada. Do mesmo modo que a EIMc, também a presença de placas carotídeas poderá melhorar a capacidade preditiva. Contudo, a maioria dos estudos avaliam a associação entre EIMc e os subsequentes eventos cardiovasculares agudos. Os estudos que avaliam a sua associação com doença coronária angiográfica estável são mais raros. Dado que os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na doença coronária estável são diferentes dos eventos agudos, os trabalhos nesta área são igualmente muito importantes.

Alguns autores têm demonstrado associação entre a presença de SM e a presença de aterosclerose sub-clínica carotídea <sup>(93,94)</sup>. A EIMc parece aumentar também com o número de componentes de SM <sup>(93)</sup>. Contudo, a diferença de EIMc entre doentes com e sem SM parece ser mais pronunciada nas mulheres, indicando uma relação potencialmente mais forte entre SM e aterosclerose no género feminino <sup>(93)</sup>. Estudos populacionais têm mostrado variações importantes da EIMc em função da idade, do género, mas também da etnia. As variações também se verificam na EIMc reportada - média ou valor máximo - tornando-se assim difícil comparar estudos ou determinar qual o valor da EIMc de uma determinada população. No que diz respeito a Portugal, os dados sobre a EIMc são escassos.

## OBJETIVOS

---



Nos trabalhos prévios sobre SM (estudos sobre a associação entre SM e diabetes, doença coronária, doença carotídea, medidas de resistência à insulina, entre outras áreas) a definição mais utilizada tem sido a definição do NCEP-ATP III <sup>(51,52,77,91,93,94)</sup>. Contudo, os resultados nem sempre eram reproduzíveis. Estes diversos trabalhos variam não só pelas populações estudadas, desde populações sem patologia cardíaca conhecida em consultas de controlo de fatores de risco, a doentes com patologia cardíaca, mas também na diversidade étnica (alguns estudos em populações orientais, do médio oriente, da Europa ou da América do Norte, portanto, populações nem sempre comparáveis). Também a definição de intolerância à glicose nesta definição não é a mais atualizada. Existem alguns estudos comparativos entre a definição da NCEP-ATP III e as outras definições <sup>(77)</sup>. São contudo ainda muito raras as análises com a nova definição de SM proposta pela AHA / NHLBI.

Em populações portuguesas são poucos os trabalhos encontrados sobre SM. Numa pesquisa efetuada na Medline (PubMed), identificámos apenas nove artigos <sup>(95-103)</sup> e um outro que se tratou de um estudo europeu que incluiu doentes de centros portugueses<sup>(104)</sup>. Na sua maioria, consistiram essencialmente em avaliações epidemiológicas da prevalência desta entidade. Alguns autores analisaram a associação entre SM e parâmetros inflamatórios. Em todos os trabalhos foram utilizadas as definições prévias de SM, em particular a da NCEP-ATP III. Apenas um abordou a comparação entre definições, incluindo a mais recente, sendo contudo limitado a uma população urbana. Não existem assim estudos numa população portuguesa com a definição da AHA/NHLBI, em particular na área da doença coronária estável.

O objetivo primário do presente trabalho é o de caracterizar uma população portuguesa com suspeita de doença coronária em termos de prevalência de SM segundo a definição

da AHA/NHLBI e prevalência de diabetes mellitus, bem como uma caracterização da doença coronária e carotídea nestes doentes. Foi escolhida a definição da AHA/NHLBI, uma vez que é a definição mais recente e por isso a menos analisada. Será também efetuada uma análise comparativa entre indivíduos com SM mas sem diabetes e indivíduos com diabetes. A hipótese a testar com o presente trabalho é a de que a prevalência de SM e de diabetes mellitus será elevada e que a prevalência de doença coronária e doença carotídea sub-clínica será intermédia entre os doentes com diabetes e os doentes sem SM / diabetes.

Para atingir este objetivo primário, serão objeto de análise diversos objetivos específicos. O primeiro objetivo será uma análise da prevalência de SM e diabetes mellitus numa população particular caracterizada por doentes com suspeita de doença coronária estável. Admite-se a hipótese de que esta população terá uma prevalência superior à descrita na população geral.

Outro objetivo será a análise da prevalência de doença coronária na nossa população e em particular nos doentes com SM e com diabetes mellitus. A hipótese a testar será a de que nos doentes com diabetes a prevalência de doença coronária angiograficamente significativa será elevada e no grupo de doentes com SM será intermédia entre doentes com diabetes e doentes sem SM/diabetes, eventualmente mais próxima da diabetes.

O mesmo tipo de análise será efetuado no que diz respeito a doença carotídea analisando em particular a EIMc. Será testada a hipótese de que, tal como na doença coronária, os doentes com diabetes mellitus terão uma EIMc mais elevada, seguida pelos doentes com SM e por fim os restantes indivíduos sem SM/diabetes que apresentarão uma EIMc mais baixa.



Será também testada a capacidade preditiva da EIMc na identificação da presença da doença coronária, no sentido de esclarecer se a avaliação não invasiva carotídea poderá ser um marcador adequado da presença de doença coronária na população portuguesa. A hipótese a testar é a de que poderão ser utilizados métodos não invasivos (neste caso particular a avaliação da EIMc) como marcador da presença de doença coronária angiograficamente significativa, o que poderá ser útil em termos de estratificação de risco cardiovascular, isoladamente ou associado aos restantes fatores de risco.

Finalmente, o último objetivo específico será a avaliação da relação entre SM e os parâmetros laboratoriais de resistência à insulina, caracterizando também a resistência à insulina em Portugal. A hipótese a testar é a de que os doentes com SM terão parâmetros laboratoriais de resistência à insulina aumentados.



## MÉTODOS

---



### População

Trata-se de um estudo observacional, transversal, de caso-controlo, com inclusão prospetiva dos indivíduos durante os anos de 2008 a 2010. O presente estudo avaliou 300 doentes com idade  $\geq 18$  anos, submetidos a coronariografia eletiva por suspeita de doença coronária (por angor e/ou por documentação de isquémia miocárdica por testes não invasivos). A inclusão dos doentes foi consecutiva e efetuada na admissão, evitando o posterior viés condicionado pelo conhecimento do resultado da coronariografia. Excluíram-se doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST ou outra síndrome coronária aguda, miocardiopatia hipertrófica, valvulopatia significativa, cardiopatia congénita, hipertensão arterial pulmonar, ou doentes com história prévia de enfarte do miocárdio, procedimentos de revascularização miocárdica ou acidente vascular cerebral / acidente isquémico transitório. Foi obtido consentimento informado de cada doente no momento da admissão. O presente estudo foi aprovado pela comissão de ética do Hospital de Santa Marta (Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, EPE).

### Exames laboratoriais

Todos os doentes efetuaram estudo analítico de rotina na admissão (hemograma completo, estudo da coagulação, função renal e hepática, ionograma sérico). As colheitas foram realizadas na manhã antes do exame, após um período de jejum noturno de pelo menos 12 horas. Efetuou-se também determinação do perfil lipídico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, triglicéridos), glicémia em jejum, insulinémia em jejum e determinação da hemoglobina glicosilada (HbA1c). A glicémia foi avaliada pelo método Glucose-Oxidase (Backman-Coulter Lxi<sup>®</sup>, Coeficiente variação – CV - intraensaio 2,0%); o colesterol total foi avaliado por espectrofotometria – colesterol-oxidase (Backman-Coulter Lxi<sup>®</sup>, CV intraensaio 3,0%); o colesterol HDL por espectrofotometria – colesterol-oxidase pós-precipitação seletiva com dextran sulfato e magnésio (Backman-Coulter Lxi<sup>®</sup>, CV

intraensaio 3,0%); o colesterol LDL por cálculo matemático (fórmula de Friedwald); os triglicéridos por espectrofotometria – GPO/GK (Backman-Coulter Lxi<sup>®</sup>, CV intraensaio 3,0%); a insulinemia por electroquimioluminescência – ECLIA (Elecsys 2010<sup>®</sup>, CV intraensaio 3,5%); a hemoglobina glicosilada (HbA1c) por turbidimetria pós-imunoinibição – calibração IFCC (Backman-Coulter Lxi<sup>®</sup>, CV intraensaio 5,0%).

Para avaliação da resistência à insulina, utilizou-se o Índice *Homeostasis Model Assessment* (HOMA), um índice já validado para este tipo de análise, com elevada sensibilidade e especificidade, sendo atualmente o método utilizado para este tipo de avaliação pela sua simplicidade de aplicação na clínica. Este índice é calculado com a seguinte fórmula: glicemia em jejum (mg/dL) x insulinemia em jejum ( $\mu$ U/mL) / 405 <sup>(105,106)</sup>.

### Análise de parâmetros antropométricos

Em todos os doentes foi efetuada avaliação de parâmetros antropométricos por técnica *standard*. A altura foi medida ao centímetro mais próximo e o peso ao quilograma mais próximo. Calculou-se posteriormente o Índice de Massa Corporal (IMC) a partir da fórmula “Peso (Kg) / Altura<sup>2</sup> (m)”. Um IMC Normal foi definido como < 25 Kg/m<sup>2</sup>, Excesso de peso 25 – 29,9 Kg/m<sup>2</sup> e Obesidade  $\geq$  30 Kg/m<sup>2</sup>. O perímetro abdominal foi medido a uma distância média entre a grelha costal inferior e a crista ilíaca lateral em centímetros.

### Definições de Síndrome Metabólica e Diabetes mellitus

Para a definição de Síndrome Metabólica, utilizou-se a mais recente definição desta entidade pela AHA/NHLBI, publicada em 2005 <sup>(15)</sup>. Esta entidade é definida pela presença de pelo menos três dos seguintes critérios: Perímetro abdominal  $\geq$  102 cm no género masculino ou  $\geq$  88 cm no género feminino; Triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL, ou sob terapêutica específica; Colesterol HDL < 40 mg/dL no género masculino ou < 50 mg/dL no género feminino, ou sob terapêutica específica; Tensão arterial sistólica  $\geq$  130 mmHg ou

diastólica  $\geq 85$  mmHg em pelo menos duas medições durante o internamento, ou sob terapêutica anti-hipertensora num doente com história de hipertensão arterial; Glicémia em jejum  $\geq 100$  mg/dL, ou sob terapêutica específica. Apesar de ser utilizada na análise dos dados a definição de SM pela AHA/NHLBI, para efeitos de análise comparativa, em particular com outros estudos prévios, foram também utilizadas pontualmente as definições da NCEP-ATP III e a definição da IDF (especificadas nos resultados), segundo as definições referidas anteriormente e descritas na Tabela 1.

A diabetes mellitus foi definida segundo os critérios de 2003 da ADA <sup>(21)</sup>. Segundo esta associação, a diabetes é definida pela presença de uma glicémia em jejum  $\geq 126$  mg/dL, ou em doente sob terapêutica antidiabética específica. Efetuou-se também análise comparativa com a definição mais atual de 2010, que introduziu o parâmetro da HBA1c  $\geq 6,5\%$  como critério para diabetes <sup>(107)</sup>.

Relativamente aos restantes fatores de risco cardiovascular, os doentes que fumaram nos seis meses que antecederam o internamento foram classificados como fumadores (reportado pelos próprios). Doentes sob terapêutica antilipídica ou com perfil lipídico anormal foram classificados como tendo dislipidémia.

### Angiografia coronária

Todos os doentes efetuaram coronariografia segundo a técnica *standard*. A abordagem percutânea femoral foi efetuada pela técnica de Seldinger. A angiografia coronária foi realizada segundo a técnica de Judkins, com utilização de catéteres de diagnóstico com tamanho 6 French em todos os procedimentos. Os angiogramas foram gravados em formato digital (vários planos das artérias coronária direita e coronária esquerda) e posteriormente analisados por um sistema validado de quantificação angiográfica (QCA-CMS 6.0, MEDIS, Leiden, Netherlands) (Figura 1). A análise dos angiogramas foi efetuada por um único operador, de forma cega para o diagnóstico da admissão e também para a

presença de diabetes ou SM. A calibração foi efetuada com base no diâmetro do catéter de diagnóstico preenchido por contraste. Foi selecionado o melhor plano para cada artéria e o contorno do vaso foi detectado por um algoritmo automático de detecção de bordos, obtendo-se os diâmetros de referência e o diâmetro luminal mínimo para cada segmento analisado. A estenose percentual foi calculada a partir do diâmetro luminal mínimo, tendo por referência o valor proximal e distal mais próximos da estenose. Sempre que necessário, efetuaram-se ajustes manuais dos contornos detetados automaticamente. Não foram incluídos no estudo os doentes que apresentaram lesões ostiais ou demasiado proximais, que impedissem a medição adequada do lúmen do vaso. Foi avaliado em particular o diâmetro do tronco comum e segmentos proximais das artérias descendente anterior, circunflexa e coronária direita. A escolha destes segmentos relaciona-se com o facto de uma medição a nível mais distal poder estar subvalorizada por doença difusa do vaso e por ser por vezes de difícil avaliação angiográfica. Definiu-se doença arterial coronária angiograficamente significativa pela presença de estenoses superiores ou iguais a 50% em qualquer vaso coronário. Foi também analisado o grau de extensão e gravidade da doença coronária utilizando o *Score* de Gensini, um *score* já previamente validado e amplamente utilizado para este tipo de análise <sup>(108)</sup>. Sumariamente, foi atribuído um *score* de severidade a cada segmento coronário de acordo com o grau de estreitamento luminal, a sua localização e importância geográfica. Avaliaram-se as reduções de lúmen: às reduções de 25, 50, 75, 90, 99 e 100% foram atribuídos valores de 1, 2, 4, 8, 16 e 32 respetivamente. Para cada segmento foi atribuído um fator de multiplicação com base no significado funcional da área miocárdica relacionada: tronco comum, x5; segmento proximal da descendente anterior e da circunflexa, x2,5; segmento médio da descendente anterior, x1,5; coronária direita, segmento distal da descendente anterior, postero-lateral e obtusa marginal, x1; outros segmentos, x0,5. Da soma de todos os segmentos, obteve-se então o *score* de Gensini.



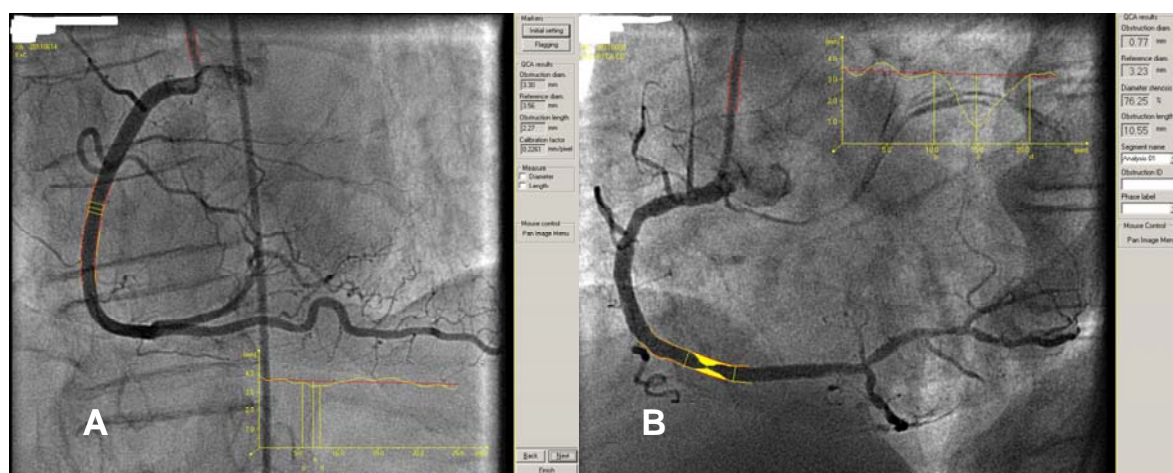


Figura 1 – Quantificação coronária. A – Coronária direita com segmento médio sem lesão significativa. B – Coronária direita com estenose de 76% do segmento médio.

### Estudo carotídeo

Em todos os doentes efetuou-se estudo ecográfico carotídeo, utilizando equipamento Siemens® Sonolite Sienna, com transdutor de alta frequência (7,5 MHz) e varrimento linear (Figura 2). As medições foram efetuadas por dois operadores, de forma cega para o resultado da angiografia coronária e também para a presença de diabetes mellitus ou SM. Os doentes foram colocados em decúbito dorsal, com ligeira hiperextensão e rotação do pescoço em direção oposta ao transdutor. A artéria carótida primitiva foi identificada no plano longitudinal e visualizada da sua porção mais proximal até à bifurcação (bulbo carotídeo). A espessura íntima-média carotídea (EIMc) foi medida manualmente em modo bidimensional na parede mais distante em relação ao transdutor, a um centímetro do bulbo carotídeo, segundo as recomendações da *American Society of Echocardiography*<sup>(109)</sup>. O valor considerado para análise foi o valor máximo entre a carótida primitiva direita e esquerda. Foi também avaliada a presença de placas ateroscleróticas (definidas por espessamento focal com  $\geq 50\%$  da espessura da parede adjacente ou EIMc  $\geq 1,5$  mm) em toda a árvore carotídea extracraniana visualizada (carótidas primitiva, interna, externa e bulbo). Optou-se por utilizar na análise apenas a EIM da carótida primitiva (segundo as recomendações internacionais), uma vez que

estudos prévios mostram que é possível a sua visualização e medição adequada em 91-96% dos doentes, enquanto no bulbo carotídeo se situa entre 64 – 77% e na carótida interna entre 31-49%, limitando assim a sua avaliação nesses segmentos, bem como por problemas relacionados com a reprodutibilidade nos restantes segmentos <sup>(109)</sup>.



Figura 2 – Medição manual da espessura íntima-média do segmento distal da carótida primitiva.

### Amostragem e tratamento de dados

A precisão do estudo depende do número de doente a ser incluído no estudo. Assim, para tornar a nossa análise válida, estimaram-se os resultados esperados para os diversos objetivos do estudo. Relativamente à prevalência de SM e de diabetes, baseámo-nos nos estudos epidemiológicos publicados anteriormente, efetuados na população geral, nos quais a prevalência de SM pela definição da NCEP-ATP III na Europa se situa próximo dos 20% e a prevalência de diabetes mellitus em cerca de 15% <sup>(110,111)</sup>. Assumindo que a prevalência de SM é superior com a definição da AHA/NHLBI conforme descrito na literatura <sup>(102)</sup>, e assumindo a hipótese de que a prevalência de SM e diabetes mellitus será superior na nossa população comparativamente com a população geral, uma vez que se trata de uma população de maior risco, estimámos uma prevalência de SM entre 25 a 30% (considerámos o valor de 27% para o cálculo da amostra) e uma prevalência de

diabetes de 20%. Foram utilizadas estas estimativas nos cálculos da dimensão da amostra, tendo-se obtido o valor de 299 doentes e 243 doentes respetivamente, para uma precisão de 5% do valor real com um nível de confiança de 95%. Relativamente à prevalência de doença coronária, a percentagem referida na literatura para a prevalência de doença coronária em indivíduos com diabetes é de cerca de 70% e cerca de 50% em indivíduos com SM (sem diabetes) <sup>(112-114)</sup>. Sabendo-se que comparativamente com a população normal o risco de doença coronária clínica em indivíduos com SM é de cerca de 1,5 vezes superior e 2,0 – 2,5 vezes superior em diabéticos, estimamos uma prevalência de doença coronária de cerca de 30% na população “Normal” – sem SM e sem diabetes <sup>(58,110,112)</sup>. Assim, e considerando as prevalência estimadas, serão necessários 90 doentes por grupo para uma precisão de 5% do valor real e com uma potência de 80% para detetar diferenças significativas entre os grupos. Aplicámos os mesmos cálculos relativamente aos valores esperados da EIMc que estimamos serem 0,95 mm, 0,92 mm e 0,80 mm para os três grupos anteriormente referidos (com base na literatura internacional disponível) <sup>(115-124)</sup> com um desvio-padrão estimado de 0,30 mm, prevendo-se uma amostra de indivíduos por grupo de 98 doentes com uma precisão de 5% e potência de 80%. Assim, com base nesta informação, os nossos objetivos de inclusão foram de 300 doentes no total, admitindo que os três grupos a analisar serão relativamente balanceados.

Os instrumentos do estudo consistiram num conjunto de ficheiros de diversos programas informáticos que permitiram recolher e processar os dados provenientes de formulários de colheita de dados eletrónicos. Após colheita dos dados num ficheiro Access criado com o objetivo específico do presente trabalho, estes dados foram posteriormente transferidos para uma folha de Excel e para um ficheiro SPSS, capazes de fornecerem resultados automatizados através de instruções pré-programadas. O anonimato do doente foi salvaguardado com a atribuição de um número de identificação próprio com subsequente ocultação do seu nome, data de nascimento e número de processo clínico.

O *software* utilizado foi o Microsoft Office Excel 2000®, Microsoft Office Word 2000® e Microsoft Office Access 2003®.

### Análise estatística

Na análise estatística descritiva, as variáveis contínuas estão expressas como média e desvio padrão quando a distribuição é normal (analisado pelo teste de Kolmogorov-Smirnov) e como mediana e intervalo interquartil (Percentil 25 – Percentil 75) se a distribuição não foi normal. As variáveis “Glicémia”, “Colesterol total”, “Colesterol HDL”, “Colesterol LDL”; “Triglicéridos”, “Insulinémia”, “Índice HOMA” e “Score Gensini” apresentam uma distribuição não normal, pelo que se recorreu a transformação matemática logarítmica de base 10 (Log) destas variáveis de modo a obedecer à distribuição normal e ser usada nas análises de correlação e de regressão subsequentes. Para a variável “Glicémia” foi necessário outro tipo de transformação matemática para melhorar a normalidade da variável, pelo que se utilizou a transformação logarítmica de base natural (Ln).

As variáveis categóricas foram avaliadas com determinação da frequência absoluta e da frequência relativa percentual. Na estimativa das prevalências de SM e diabetes mellitus, procedeu-se à padronização das taxas com correção para o género e idade através do teorema da probabilidade total, tendo em conta a composição demográfica da população adulta residente em Portugal continental no ano de 2000 (CENSUS 2001, dados do Instituto Nacional Estatística).

As diferenças entre duas médias foram avaliadas com o teste t-Student para amostras independentes. Os pressupostos deste método estatístico, nomeadamente a normalidade das distribuições da variável dependente e a homogeneidade de variâncias nos dois grupos foram avaliadas respetivamente pelo teste de Kolmogorov-Smirnov com correção

de Lilliefors (avaliando também o histograma de frequências e o diagrama de extremos e quartis) e com o teste de Levene. Para comparar diferenças entre mais de dois grupos (para amostras independentes) recorreu-se ao teste de análise de variância a 1 fator (ANOVA *One-way*) seguido pelo teste *post-hoc* de Bonferroni na presença de homogeneidade de variâncias. Na sua ausência, utilizou-se o teste *post-hoc* T3 de Dunnett. Os pressupostos de normalidade e homogeneidade de variâncias foram avaliados pelos testes referidos anteriormente.

Apesar de os testes paramétricos, nomeadamente o t-Student e a ANOVA *One-way*, serem bastante robustos à violação dos seus pressupostos (distribuição das variáveis sob estudo não normal e em certas condições de heterocedasticidade), especialmente para amostras grandes, utilizaram-se como alternativa testes não paramétricos, sempre que se verificava violação desses pressupostos, em particular rejeição da normalidade. Nesse caso e para comparação de duas amostras independentes, utilizou-se o teste de Wilcoxon – Mann – Whitney e para mais de duas amostras independentes, o teste de Kruskal – Wallis.

Para análise estatística comparativa de variáveis qualitativas foi utilizado o teste do  $\chi^2$  ou o teste exato de Fischer conforme adequado.

Na identificação de associações entre variáveis independentes e dependente qualitativas, foi efetuada análise de correlação bivariada usando o teste de correlação de Pearson. Utilizou-se a análise de regressão linear simples para identificar os potenciais fatores predizentes de variáveis dependentes com distribuição contínua. Posteriormente, recorreu-se à regressão linear múltipla para obtenção de modelos que permitam prever a respetiva variável dependente (critério de probabilidade F de entrada de variável: 0,05; critério de probabilidade F de remoção de variável: 0,10). Analisaram-se os pressupostos dos modelos obtidos, nomeadamente o de distribuição normal, homogeneidade e independência dos erros. Os dois primeiros pressupostos foram validados graficamente e

pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e o pressuposto de independência foi validado com a estatística de Durbin-Watson. Utilizou-se o *Variance Inflation Factor* (VIF) para diagnosticar multicolinearidade.

Para avaliar os potenciais fatores predizentes de variáveis categóricas (dicotômicas), utilizou-se a regressão logística simples. Posteriormente, recorreu-se à regressão logística multivariável pelo método *Backward Stepwise* baseado na razão de verossimilhanças (*Likelihood ratio*), introduzindo todas as variáveis potencialmente significativas pela análise de regressão logística bivariada (com  $p < 0,10$ ) e as variáveis com interesse potencial para a análise. As probabilidades para entrada no *Stepwise* foram 0,05 e a probabilidade de remoção 0,10. Quando o objetivo era apenas o ajuste de uma variável independente para outras variáveis, utilizou-se o método *Enter*. A multicolinearidade foi analisada com recurso à avaliação da matriz de correlações. Procedeu-se também à validação dos pressupostos por intermédio da análise gráfica dos resíduos e ao diagnóstico de casos influentes. A significância dos modelos obtidos foi analisada pelo teste da razão das verossimilhanças, tendo este sido significativo em todos os modelos apresentados. A acuidade preditiva (*predictive accuracy*) dos modelos finais da análise multivariável foi verificada mediante análise da capacidade discriminativa do modelo pela determinação da área sob as curvas (*Area Under Curve* - AUC) *Receiver Operating Characteristics* (ROC) (Estatística-C). A calibração do modelo foi avaliada pela determinação da estatística do  $\chi^2$  e do valor de p do teste de Hosmer e Lemeshow (testes de qualidade do ajustamento - *goodness of fit*).

Para comparação das diversas definições de SM, determinou-se a concordância percentual (*percent agreement*) e utilizou-se também a estatística Kappa que determina a concordância (*agreement*) entre categorias para além do que o esperado apenas pelo acaso. Um valor de Kappa de 0 indica concordância apenas pelo acaso e o valor 1 indica concordância perfeita. Valores acima de 0,8 significam concordância excelente.

Na análise da reprodutibilidade das medições, recorreu-se inicialmente ao teste de correlação de Pearson. Contudo, esse teste dá-nos apenas uma medida de relacionabilidade (analisam se as variáveis variam da mesma maneira) mas não de reprodutibilidade propriamente dita. Por esse facto, recorreu-se a técnicas estatísticas alternativas, nomeadamente à determinação do *Interclass Correlation Coefficient* (ICC). Contudo, do mesmo modo que o coeficiente de correlação, este valor é altamente dependente da dispersão das medições. Por esse motivo, recorreu-se também a gráficos de Bland-Altman que são uma representação gráfica das diferenças entre medições e as médias das medições. Estes gráficos permitem apreciar melhor a variabilidade das discordâncias entre medições ao longo de uma escala de medições. Determinou-se também, com base nessa análise, os coeficientes de variabilidade que representam a percentagem das diferenças em 95% das medições.

O *software* utilizado foi o PASW (*Predictive Analytics Software*, anteriormente SPSS – *Statistical Package for the Social Sciencies*) versão 18.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA). Uma vez que o *software* PASW não efetua a comparação da *performance* diagnóstica por análise comparativa da AUC das curvas ROC, recorreu-se a um outro tipo de *software* específico para este tipo de análise, nomeadamente ao teste  $\chi^2$  bivariado com o programa ROCKIT (versão Windows 1.0.1 Beta 2, Chicago, Illinois, EUA). Foi considerado estatisticamente significativo um valor de  $p < 0,05$  (*two-tailed*).





## **CARACTERISTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO**

---



Foram avaliados 300 indivíduos consecutivos, com predomínio do género masculino (59%). A idade média foi de  $64 \pm 9$  anos e a mediana de 65 anos (entre 38 – 86 anos). Incluíram-se indivíduos de diversas regiões de Portugal Continental, não estando contudo incluídos doentes da região Norte e do Algarve, verificando-se um predomínio da região de Lisboa (79% da região de Lisboa e Vale do Tejo, 19% do Alentejo e 2% da restante região centro).

Na presente população, o fator de risco mais prevalente foi a hipertensão arterial, seguido pela dislipidémia (Tabela 2). A diabetes e o tabagismo foram fatores de risco menos frequentes. Encontrámos maior prevalência de tabagismo nos homens (H). Salienta-se que nesta população analisada, a presença de obesidade foi de 30% e se for também incluído o excesso de peso, a prevalência total atinge os 80%. Por géneros, o IMC foi mais elevado nas mulheres (M). Relativamente aos parâmetros laboratoriais, não se encontraram diferenças significativas entre géneros, com exceção do colesterol HDL, mais elevado nas mulheres, e da creatinina, mais baixa também nas mulheres.

Na população total, 60% dos indivíduos estavam sob terapêutica com fármacos hipolipemiantes, sendo que dentro deste grupo, 5,6% estavam com fibratos e 97,2% com estatinas (2,8% simultaneamente com fibrato e estatina). Relativamente ao tipo de estatina utilizada, verificou-se predomínio da sinvastatina (55,5%), seguida pela rosuvastatina (23,7%). A utilização da atorvastatina (11,6%) e das restantes estatinas (pravastatina, fluvastatina e lovastatina – 9,2%) foi menor. A utilização de fármacos hipolipemiantes foi variável de acordo com o grupo etário. Assim, no grupo com < 50 anos 44,0% dos indivíduos estavam sob terapêutica hipolipemiante, 59,0% no grupo com 50 – 59 anos, 63,4% no grupo com 60 – 69 anos e 60,2% no grupo com  $\geq 70$  anos. No género

masculino, esses valores foram de 53,3%, 55,6%, 67,5% e 53,1% respetivamente e nas mulheres 30,0%, 64,0%, 57,4% e 70,6% respetivamente.

A nossa população apresenta características muito próximas do descrito noutro registo realizado nos Estados Unidos da América (*CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry – NCDR*), relativo a doentes submetidos a coronariografia diagnóstica, com critérios de exclusão idênticos ao do nosso estudo <sup>(125)</sup>. Salienta-se contudo que a mediana de idade da nossa população é ligeiramente mais elevada (65 anos vs. 61 anos), tendo-se registado também uma menor prevalência de fumadores (9% vs. 19,8%).

**Tabela 2 - Características da população incluída no estudo**

Característica	Total n = 300 Média ± DP Mediana (Percentil 25 – 75) %	Mulheres n = 123 Média ± DP Mediana (Percentil 25 – 75) %	Homens n = 177 Média ± DP Mediana (Percentil 25 – 75) %	p
Idade (anos)	64,4 ± 9,2	64,5 ± 9,2	64,4 ± 9,1	0,942
Factores de risco (%)				
Hipertensão arterial	79	81	78	0,578
Dislipidémia conhecida	70	73	67	0,331
Tabagismo activo	9	1	15	<0,001
Diabetes mellitus	23	24	23	0,953
Terapêutica (%)				
Antihipertensiva	79	80	78	0,832
Antidiabética	20	21	19	0,792
Hipolipemiente	60	60	60	1,000
Parâmetros antropométricos				
Peso (Kg)	76,0 ± 12,1	72,4 ± 11,6	78,6 ± 11,9	<0,001
Altura (cm)	163,8 ± 8,4	158,3 ± 7,2	168,2 ± 7,2	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,4 ± 4,3	29,2 ± 4,8	27,8 ± 3,8	0,005
Perímetro abdominal (cm)	99,2 ± 12,6	99,2 ± 13,5	99,2 ± 12,0	0,975
Grupos de IMC (%)				
Normal	20	17	23	0,047
Excesso peso	50	46	53	
Obesidade	30	37	24	
Parâmetros laboratoriais				
Glicemia (mg/dL)	100 (92 – 115)	99 (92 – 111)	101 (93 – 117)	0,316
Insulinémia (μU/mL)	8,6 (5,7 – 13,6)	8,9 (5,8 – 13,3)	8,3 (5,7 – 13,8)	0,848
Índice HOMA	2,3 (1,4 – 3,8)	2,4 (1,5 – 3,5)	2,2 (1,4 – 4,0)	0,808
HbA1c (%)	6,4 (6,0 – 7,0)	6,5 (6,0 – 7,1)	6,3 (6,0 – 6,8)	0,127
Colesterol total (mg/dL)	181 (155 – 213)	181 (154 – 219)	180 (157 – 212)	0,510
Colesterol-HDL (mg/dL)	43 (36 – 54)	48 (40 – 57)	41 (34 – 49)	<0,001
Colesterol-LDL (mg/dL)	114 (93 – 136)	113 (90 – 136)	114 (96 – 135)	0,741
Colesterol não-HDL (mg/dL)	135 (112 – 162)	132 (109 – 163)	138 (116 – 162)	0,367
Triglicéridos (mg/dL)	97 (68 – 134)	93 (62 – 125)	99 (71 – 137)	0,080
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,8 – 1,0)	0,8 (0,7 – 0,9)	1,0 (0,8 – 1,1)	<0,001

IMC – Índice Massa Corporal; HOMA – *Homeostasis Model Assessment*.

## PREVALÊNCIA DE SÍNDROME METABÓLICA E DIABETES

---



## Resultados

A prevalência de SM na amostra analisada, e de acordo com a definição da AHA/NHLBI foi de 55,3%, sendo que quando ajustada ao género e à idade da população geral, esse valor foi de 48,4% (Tabela 3). Considerando as outras definições de SM, a prevalência foi mais elevada com a definição da IDF e mais baixa com a definição da NCEP-ATP III. Na análise da concordância entre as diferentes definições de SM, verificou-se que a melhor concordância foi obtida entre as classificações da AHA/NHLBI e da NCEP-ATP III (Kappa 0,821), seguido pela concordância entre AHA/NHLBI e IDF (Kappa 0,746) e por fim entre NCEP-ATP III e IDF (Kappa 0,634). A concordância global das classificações entre as três definições foi de 45,3%.

A prevalência foi significativamente inferior no género masculino para qualquer definição considerada, sendo a possibilidade de presença de SM significativamente superior no género feminino (Tabela 3 e 4).

**Tabela 3 – Prevalência de Síndrome Metabólica e diabetes mellitus para diferentes definições, por géneros, total e total ajustada (ao género e idade da população portuguesa).**

	SM AHA/NHLBI	SM NCEP-ATP III	SM IDF	DM ADA 2003	DM ADA 2010
Homens (n = 177)	46,9%	36,2%	56,5%	22,6%	45,2%
Mulheres (n = 123)	67,5%	61,0%	72,4%	23,6%	50,4%
Total (n = 300)	55,3%	46,3%	63,0%	23,0%	47,3%
Total Ajustado	48,4%	39,3%	53,8%	14,8%	36,4%

SM – Síndrome Metabólica; DM – Diabetes Mellitus.

**Tabela 4 – Possibilidade (odd) de Síndrome Metabólica no género feminino, para cada uma das definições.**

	OR (IC 95%)	p
NCEP-ATP III	2,76 (1,72 - 4,44)	<0,001
IDF	2,02 (1,23 - 3,31)	0,005
AHA/NHLBI	2,35 (1,46 - 3,79)	0,001

Detetou-se um aumento progressivo da prevalência de SM com a idade, passando de 40,0% naqueles com idade < 50 anos, para 54,1% nos com 50 – 59 anos, 53,4% nos com 60 – 69 anos e 63,9% nos indivíduos com idade superior ou igual a 70 anos.

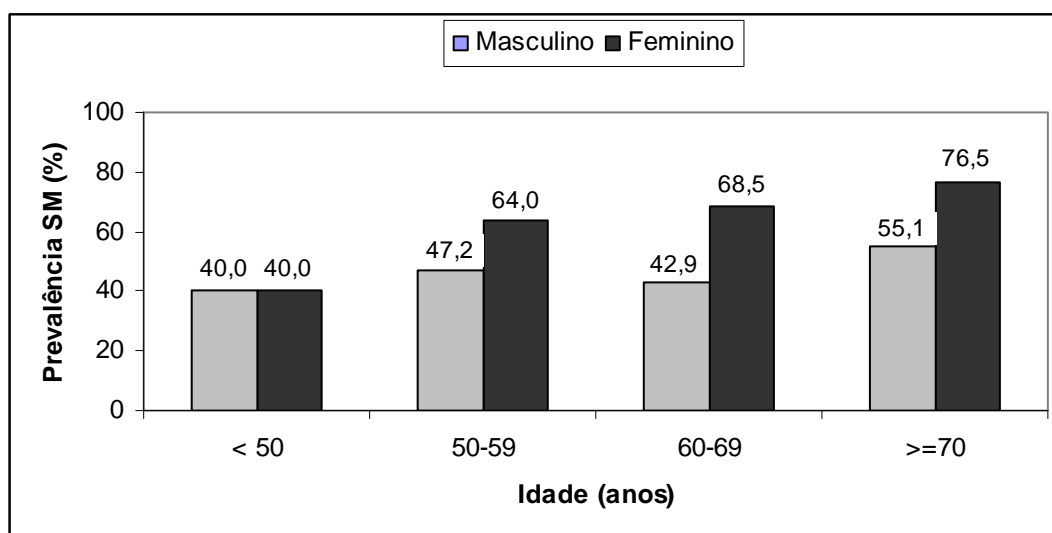


Figura 3 – Prevalência de SM (AHA/NHLBI) de acordo com género e grupo etário.

Em termos globais, a prevalência foi mais elevada no género feminino (H: 46,9%, M: 67,5%,  $p=0,001$ ), variando a proporção entre os géneros em função da faixa etária (Figura 3). Nos grupos etários mais jovens, a SM foi igualmente prevalente entre os dois géneros. Depois dos 50 anos, verificou-se divergência da evolução da prevalência de SM entre os géneros, com aumento progressivo em ambos os géneros, mas mais significativo no género feminino, sendo esse diagnóstico reconhecido em mais de 60% das mulheres a



partir dos 50 anos. Assim, entre os indivíduos com idade superior ou igual a 50 anos com SM, houve um claro predomínio do gênero feminino comparativamente com os homens.

Quando analisados especificamente os indivíduos não diabéticos, a prevalência de SM foi de 52,4%. Nos diabéticos, a prevalência de SM foi de 65,2% (H: 45,0% e M: 93,1%), mostrando apenas uma tendência para ser ligeiramente superior nos diabéticos ( $p=0,081$ ). Entre os diabéticos, 42% apresentaram excesso de peso e 33% são obesos e a prevalência de obesidade abdominal foi de 60,9% (H: 37,5% e M: 93,1%).

Na população global, o componente de SM mais prevalente foi a hipertensão arterial, presente em 85,7% dos indivíduos. Seguiram-se por ordem decrescente de prevalência, a obesidade abdominal (58,0%), a elevação da glicemia em jejum (53,7%), redução do colesterol HDL (48,3%) e a hipertrigliceridemia (22,0%). Se considerada a definição da NCEP-ATP III (com limiar mais alto para a glicemia em jejum), a prevalência deste componente seria de apenas 30,7%. Detetou-se dislipidemia aterogénica (elevação dos níveis séricos de triglicéridos ou diminuição dos níveis de colesterol HDL) em 57,0% dos indivíduos (H: 54,2%; M: 61,0%). Refira-se que a maioria da população apresentou níveis séricos de triglicéridos normais ( $< 150$  mg/dl) – 78% dos indivíduos, sendo também significativa a percentagem com níveis de colesterol HDL normais (51,7%). A proporção de homens com colesterol HDL  $\geq 40$  mg/dL foi de 58,8% e a de mulheres com níveis de colesterol HDL  $\geq 50$  mg/dL foi de 41,5%. Para a análise do perfil lipídico da população, deverá ser tido em conta que 60% da população estava medicada com terapêutica hipolipemiente conforme já referido, não havendo contudo diferenças entre os géneros relativamente à terapêutica em curso. Na análise em função do género, detetou-se entre os homens prevalência significativamente menor de obesidade abdominal ( $p<0,001$ ) (Figura 4). O colesterol HDL diminuído foi mais frequente no género feminino ( $p=0,005$ ).

Relativamente aos restantes componentes não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre géneros.

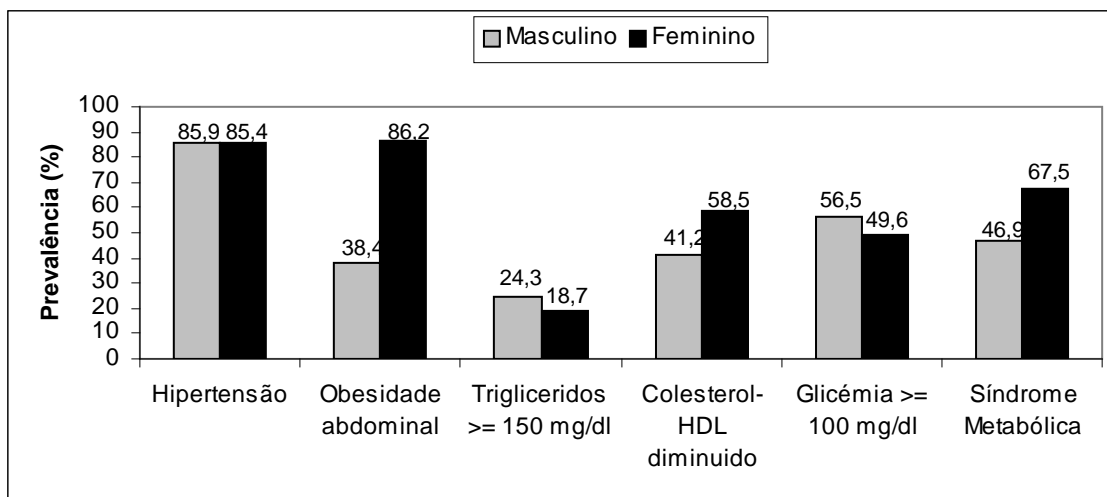


Figura 4 – Prevalência dos componentes individuais de Síndrome Metabólica para cada género.

Quanto à variação da prevalência da SM e dos diferentes componentes em função da idade, identificaram-se alguns padrões semelhantes entre géneros (Tabelas 5, 6 e 7). Assim, com o aumento da idade, verifica-se aumento progressivo da prevalência de obesidade abdominal, glicémia aumentada e colesterol HDL baixo. Registou-se redução da prevalência de triglicéridos aumentados com o avançar da idade no género masculino, mas sem variação significativa valorizável no género feminino. Relativamente à hipertensão arterial, esta não apresentou variação valorizável com os grupos etários. Refira-se que o componente que apresentou maior diferença entre géneros foi a prevalência de obesidade abdominal para todos os grupos etários, seguida pelo colesterol HDL baixo. Nos indivíduos obesos (pela classificação do IMC), a prevalência dos diferentes componentes de SM está claramente aumentada comparativamente com os outros grupos, com exceção da prevalência de hipertensão arterial (Tabela 8). A glicémia elevada mostrou uma tendência para aumento de prevalência, embora os valores sejam semelhantes nos indivíduos com excesso de peso e obesos.

**Tabela 5 – Prevalência de Síndrome metabólica e os seus componentes no género masculino**

Idade (anos)	Síndrome Metabólica	Hipertensão arterial	Obesidade abdominal	Glicémia $\geq$ 100 mg/dl	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl	Colesterol-HDL diminuído
< 50 (n = 15)	40,0%	86,7%	33,3%	26,7%	40,0%	20,0%
50 - 59 (n = 36)	47,2%	75,0%	38,9%	44,4%	25,0%	41,7%
60-69 (n = 77)	42,9%	87,0%	28,6%	62,3%	24,7%	44,2%
$\geq$ 70 (n = 49)	55,1%	91,8%	55,1%	65,3%	18,4%	42,9%
Total	46,9%	85,9%	38,4%	56,5%	24,3%	41,2%

**Tabela 6 – Prevalência de Síndrome metabólica e os seus componentes no género feminino**

Idade (anos)	Síndrome Metabólica	Hipertensão arterial	Obesidade abdominal	Glicémia $\geq$ 100 mg/dl	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl	Colesterol-HDL diminuído
< 50 (n = 10)	40,0%	90,0%	70,0%	30,0%	20,0%	30,0%
50 - 59 (n = 25)	64,0%	80,0%	80,0%	52,0%	24,0%	48,0%
60-69 (n = 54)	68,5%	87,0%	88,9%	51,9%	16,7%	59,3%
$\geq$ 70 (n = 34)	76,5%	85,3%	91,2%	50,0%	17,6%	73,5%
Total	67,5%	85,4%	86,2%	49,6%	18,7%	58,5%

**Tabela 7 – Prevalência de Síndrome metabólica e os seus componentes na população total**

Idade (anos)	Síndrome Metabólica	Hipertensão arterial	Obesidade abdominal	Glicémia $\geq$ 100 mg/dl	Triglicéridos $\geq$ 150 mg/dl	Colesterol-HDL diminuído
< 50 (n = 25)	40,0%	88,0%	48,0%	28,0%	32,0%	24,0%
50 - 59 (n = 61)	54,1%	77,0%	55,7%	47,5%	24,6%	44,3%
60-69 (n = 131)	53,4%	87,0%	53,4%	58,0%	21,4%	50,4%
$\geq$ 70 (n = 83)	63,9%	89,2%	69,9%	59,0%	18,1%	55,4%
Total	55,3%	85,7%	58,0%	53,7%	22,0%	48,3%

**Tabela 8 – Características por grupos de índice massa corporal.**

	Normal n = 60	Excesso peso n = 150	Obeso n = 90	p
Idade (anos)	65 $\pm$ 10	64 $\pm$ 9	65 $\pm$ 9	0,525
SM (%)	23,0	54,0	79,8	<0,001
Componentes SM (%)				
HTA	78,7	86,7	88,8	0,198
Glicémia aumentada	41,0	58,0	55,1	0,076
Obesidade abdominal	24,6	51,3	91,2	<0,001
C-HDL diminuído	29,5	47,3	62,9	<0,001
Triglicéridos aumentados	8,2	22,0	31,5	0,003

HTA – Hipertensão Arterial; SM – Síndrome Metabólica; C-HDL - Colesterol HDL

Na presente população, a prevalência de diabetes mellitus foi de 23% (H: 22,6%; M: 23,6%), sendo esse valor de 14,8% após ajuste para idade e género da população portuguesa (Tabela 3). Com a atual definição de diabetes mellitus da ADA, essa prevalência ajustada aumenta marcadamente para 36,4%. Verifica-se aumento da prevalência de diabetes com o avançar da idade, havendo contudo estabilização da prevalência a partir dos 50 anos. Assim, a prevalência foi de 4,0% nos indivíduos com < 50 anos, 21,3% nos indivíduos com 50-69 anos, 27,5 nos indivíduos com 60-69 anos e 23,0% com idade igual ou superior a 70 anos. A diabetes foi ligeiramente mais prevalente no grupo com IMC “Normal” (27,9%), seguida pelo grupo “Obeso” (25,8%) e por último o grupo “Excesso de Peso” (19,3%) ( $p=0,307$ ).

Na divisão pelos três grupos de estudo considerados (“Diabetes” / “Síndrome Metabólica” / “Normais”), 23,0% são diabéticos, 40,5% apresentavam SM (sem diabetes) e os restantes 36,7% não tinham alterações metabólicas que os incluíssem em nenhum dos grupos anteriores, pelo que foram designados por “Normais”. Comparando os três grupos, verifica-se um aumento da idade do grupo “Normal” para o grupo “Diabetes”, sendo o grupo “Síndrome Metabólica” o que apresenta idade intermédia (Tabela 9 e 10). O grupo “Diabetes” é o mais medicado. Relativamente aos componentes de SM individualmente, são todos mais prevalentes no grupo “Síndrome Metabólica”, com exceção do componente “Glicémia aumentada” que é mais frequente no grupo “Diabetes”. O IMC é mais elevado no grupo “Síndrome Metabólica”. Relativamente ao perfil lipídico, o colesterol total e LDL são sobreponíveis no grupo “Normal” e “Síndrome Metabólico”, sendo os valores mais baixos no grupo “Diabetes”. O colesterol HDL e triglicéridos são mais baixos e elevados, respetivamente, no grupo “Síndrome Metabólico”. A glicémia está muito aumentada no grupo “Diabetes” e os restantes parâmetros glícídicos e de resistência à insulina estão aumentados quer no grupo “Diabetes” quer no grupo “Síndrome Metabólica”.

---

**Tabela 9 – Características dos doentes por grupo metabólico (variáveis categóricas).**

n (%)	Normal n=110	Síndrome Metabólica n=121	Diabetes n=69	$\chi^2$	p
Gênero masculino	72 (65,5)	65 (53,7)	40 (58,0)	3,32	0,190
Tabagismo	13 (11,8)	9 (7,4)	6 (8,7)	1,35	0,509
Dislipidemia	70 (63,6)	89 (73,6)	50 (72,5)	3,01	0,222
Grupos de IMC <sup>(1)</sup>				33,88	<0,001
Normal	36 (32,7)	8 (6,6)	17 (24,6)		
Excesso peso	57 (51,8)	64 (52,9)	29 (42,0)		
Obesidade	17 (15,5)	49 (40,5)	23 (33,3)		
Terapêutica					
HTA <sup>(1)</sup>	71 (64,5)	100 (82,6)	65 (94,2)	24,14	<0,001
Hipolipemiente <sup>(4)</sup>	59 (53,6)	72 (59,5)	49 (71,0)	5,36	0,069
Diabetes <sup>(3)</sup>	0	0	60 (87)	251,09	<0,001
Componentes SM					
HTA <sup>(2)</sup>	83 (75,5)	113 (93,4)	61 (88,4)	15,64	<0,001
Glicemia <sup>(1)</sup>	19 (17,3)	73 (60,3)	69 (100)	120,33	<0,001
Obesidade <sup>(1)</sup>	32 (29,1)	100 (82,6)	42 (60,9)	68,14	<0,001
Triglicéridos <sup>(2)</sup>	8 (7,3)	42 (34,7)	16 (23,2)	25,35	<0,001
Colesterol-HDL <sup>(1)</sup>	22 (20,0)	89 (73,6)	34 (49,3)	66,21	<0,001

IMC – Índice Massa Corporal; HTA – Hipertensão Arterial; SM – Síndrome Metabólica

<sup>(1)</sup> p < 0,05 entre os 3 grupos<sup>(2)</sup> p < 0,05 entre "Normal" / "Síndrome Metabólica" e "Normal" / "Diabetes"<sup>(3)</sup> p < 0,05 entre "Normal" / "Diabetes" e "Síndrome Metabólica" / "Diabetes"<sup>(4)</sup> p < 0,05 entre "Normal" / "Diabetes"**Tabela 10 – Características dos doentes por grupo metabólico (variáveis contínuas)**

	Normal n=110	Síndrome Metabólica n=121	Diabetes n=69	p
Idade (anos) <sup>(2)</sup>	62,6 ± 9,9	65,2 ± 9,2	66,0 ± 7,3	0,024
PA (cm) <sup>(1)</sup>	95 (88 – 100)	103 (96 – 110)	98 (90 – 106)	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <sup>(1)</sup>	25,9 (24,0 – 28,3)	29,4 (27,3 – 32,0)	27,3 (25,0 – 31,2)	<0,001
Glicemia (mg/dL) <sup>(1)</sup>	91 (86 – 97)	101 (95 – 109)	147 (126 – 178)	<0,001
Creatinina (mg/dL)	0,90 (0,80 – 1,00)	0,90 (0,75 – 1,10)	0,90 (0,78 – 1,10)	0,319
Colesterol total (mg/dL) <sup>(3)</sup>	185 (160 – 214)	182 (159 – 219)	168 (142 – 206)	0,025
Colesterol-HDL (mg/dL) <sup>(1)</sup>	51 (41 – 60)	40 (34 – 47)	43 (33 – 51)	<0,001
Colesterol-LDL (mg/dL) <sup>(3)</sup>	116 (98 – 140)	119 (95 – 142)	99 (82 – 125)	0,011
Triglicéridos (mg/dL) <sup>(2)</sup>	78 (55 – 100)	111 (83 – 167)	106 (73 – 142)	<0,001
HbA1c (%) <sup>(1)</sup>	6,1 (5,8 – 6,4)	6,3 (6,0 – 6,8)	8,1 (6,9 – 9,2)	<0,001
Insulina (μU/mL) <sup>(2)</sup>	6,7 (4,2 – 9,0)	11,6 (7,7 – 17,7)	9,2 (6,5 – 16,0)	<0,001
Índice HOMA <sup>(2)</sup>	1,5 (0,9 – 2,1)	3,0 (1,8 – 4,9)	3,2 (2,2 – 5,3)	<0,001

PA – Perímetro Abdominal; HbA1c – Hemoglobina Glicosilada; IMC – Índice Massa Corporal

Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP ou Mediana (Percentil 25 – 75)

<sup>(1)</sup> p < 0,05 entre os 3 grupos<sup>(2)</sup> p < 0,05 entre "Normal" / "Síndrome Metabólica" e "Normal" / "Diabetes"<sup>(3)</sup> p < 0,05 entre "Normal" / "Diabetes" e "Síndrome Metabólica" / "Diabetes"

## Discussão

Encontrámos na nossa população de estudo uma prevalência muito elevada de obesidade quando comparada com estudos efetuados a nível dos Cuidados de Saúde Primários. Com efeito, 30% dos indivíduos eram obesos, atingindo uma percentagem preocupante de 80% quando incluídos os indivíduos com excesso de peso, refletindo provavelmente o facto de a nossa população ser uma população com maior risco cardiovascular. A prevalência de obesidade é também mais significativa no género feminino, tal como obtido em trabalhos anteriores.

Diversos estudos epidemiológicos têm sugerido que a prevalência de SM nas sociedades ocidentais é elevada e exhibe tendência crescente como consequência da epidemia de obesidade, em particular nos grupos etários mais jovens <sup>(110,126)</sup>. Paralelamente ao aumento da obesidade, também os fatores de risco cardiovasculares relacionados com a obesidade (tais como a diabetes, dislipidémia e hipertensão arterial) têm vindo a aumentar, com o consequente impacto no risco cardiovascular nas sociedades <sup>(110)</sup>. Nos países desenvolvidos, nas últimas décadas do milénio anterior, 10 a 20% da população era obesa, com uma percentagem média de 15% no género masculino e 22% no género feminino <sup>(127,128)</sup>. Num trabalho sobre prevalência de obesidade em Portugal continental, documentou-se o aumento da prevalência de excesso de peso e obesidade quando comparado o ano de 2005 com o ano de 2003, afetando nessa altura já 53,6% da população (excesso de peso em 39,4% e obesidade em 14,2%) <sup>(129)</sup>. Um outro estudo contemporâneo com o referido anteriormente e também realizado em Portugal numa população urbana mostrou que 21,3% da população era obesa (13,9% no género masculino e 26,1% no género feminino) e 41,8% apresentavam excesso de peso <sup>(97,102)</sup>. Esta prevalência de obesidade está próxima da reportada nos Estados Unidos da América em 2000 e semelhante também à reportada na Europa, com valores acima de 20% no

género masculino e 35% nas mulheres <sup>(2,126,130)</sup>. Contudo, dados urbanos não podem ser generalizados à população geral, com características diferentes da realidade urbana. O estudo IDEA (*International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity*) publicado mais recentemente e realizado em 63 países a nível dos Cuidados de Saúde Primários, detetou obesidade em 24% dos homens e 27% das mulheres e obesidade abdominal em 29% e 48% respetivamente <sup>(131)</sup>. No coorte português foram reportados 25,5% de obesos e 39,6% com excesso de peso, sendo a presença de obesidade mais elevada do que no estudo urbano referido anteriormente. Os nossos resultados foram ainda mais elevados do que estes trabalhos, podendo eventualmente resultar do facto de ser uma população de maior risco cardiovascular (com características diferentes dos Cuidados de Saúde Primários) ou refletir um verdadeiro aumento da prevalência, tal como os estudos epidemiológicos têm vindo a registar nas últimas décadas.

Na nossa amostra, a prevalência de SM pela definição da AHA/NHLBI foi muito elevada (55,3 %) comparativamente com trabalhos anteriores. Verificando-se também importante variação de acordo com a definição utilizada. A percentagem mais baixa foi encontrada para a definição da NCEP-ATP III (46,3%), seguida pela definição da AHA/NHLBI, sendo mais alta com a definição da IDF (63,0%), tendo-se verificado que a prevalência pela definição da AHA/NHLBI é intermédia entre a definição da IDF e da NCEP-ATP III. Estes resultados, mesmo após ajuste para o género e a idade da população geral (de modo a tornar as prevalências obtidas no presente estudo comparáveis com as prevalências descritas na população geral) situam-se muito acima dos reportados nos estudos populacionais nacionais e internacionais, concluindo-se que a população por nós analisada é uma população com maior prevalência de SM comparativamente com a população seguida habitualmente nos Cuidados de Saúde Primários <sup>(102,110,132-134)</sup>. Salienta-se também que mesmo nos indivíduos não diabéticos, esse valor é muito superior ao reportado por outros estudos (52,4%), sendo ainda mais elevado nos doentes diabéticos (65,2%) <sup>(135)</sup>.

---

Os diversos estudos epidemiológicos têm detetado alguma variação de prevalência de SM a nível mundial, em função da área geográfica, género e grupo étnico, sugerindo influência relevante de fatores genéticos e ambientais no risco e reforçando a importância da realização de estudos regionais <sup>(136,137)</sup>. Os inúmeros trabalhos baseados nos critérios da NCEP-ATP III mostram a elevada prevalência da SM em diferentes regiões do mundo. Nos Estados Unidos da América, o NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*), reportou uma prevalência global de 23,7%, sendo esta mais elevada a partir dos 40 anos, sem diferenças significativas entre os géneros <sup>(132)</sup>. No mesmo registo foi observada uma significativa variação da percentagem em função da etnia, sendo mais prevalente nos hispânicos (31,9%) do que nos caucasianos (23,8%) ou afro-americanos (21,6%). No estudo DECODE (*Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*) realizado em diversos países europeus (Suécia, Finlândia, Holanda, Polónia, Reino Unido e Itália) em indivíduos não diabéticos e utilizando igualmente os critérios NCEP-ATP III, a prevalência foi de 25,9% nos homens e 23,4% nas mulheres, próxima do registo NHANES III <sup>(135)</sup>. Globalmente, os estudos europeus de dimensão mais pequena reportam valores próximos dos 20-25% com a definição NCEP-ATP III, comprovando contudo a existência de significativa variação geográfica. Em Espanha, o registo MESYAS (*Prevalence of Metabolic Syndrome in the Spanish Working Population*) que incluiu trabalhadores de três grandes empresas, com idades entre os 20 e os 60 anos (com grande predomínio do género masculino), reportou SM, segundo critérios NCEP-ATP III modificados (a obesidade abdominal não foi definida pelo perímetro abdominal mas sim por um IMC > 28,8 Kg/m<sup>2</sup>) em 11,8% dos indivíduos <sup>(134)</sup>. Contudo, a atividade profissional não é representativa da população geral, pelo que não é possível generalizar estes resultados. Outros autores, com os critérios NCEP-ATP III, reportaram uma prevalência de SM em Segóvia de 17%, 20,2% na província de Múrcia, 20,9% na província de Albacete e 23% na Grande Ilha Canária <sup>(138-141)</sup>. Em França, o estudo SYMFONIE (*Cardiovascular risk markers associated with the*



*Metabolic Syndrome in a large French population*) estimou uma prevalência de SM em França de 11,8% nos homens e 7,6% nas mulheres <sup>(133,142)</sup>. Em Itália está descrita uma prevalência de 18% nas mulheres e 15% nos homens na região de Lucca <sup>(143)</sup>. No Nordeste de Itália, nos homens obteve-se 16,4% e 15% nas mulheres e na região Lombarda atingiu 29% nos homens e 23,4% nas mulheres <sup>(144,145)</sup>. Na Grécia, o valor reportado é próxima deste último (24,5%) <sup>(146)</sup>. Contudo, a comparação entre estudos deve ser cautelosa, tendo em conta as diferentes definições utilizadas e as características das amostras populacionais tais como o estabelecimento de limite etário superior ou exclusão de diabéticos, que pode sub-valorizar significativamente a estimativa. O que se constata nos diversos trabalhos, é que a prevalência é habitualmente mais elevada com a definição da IDF, seguida pela NCEP-ATP III e pela definição da OMS <sup>(102,135,147,148)</sup>. A nova definição pela AHA/NHLBI situa-se numa posição intermédia entre a definição da IDF e da NCEP-ATP III. A definição da IDF resulta numa maior prevalência refletindo provavelmente os critérios de definição de obesidade abdominal e o limiar mais baixo para a glicémia, tal como constatámos na nossa população. A definição da IDF, onde a obesidade abdominal constitui um critério obrigatório, pressupõe uma relação fisiopatológica entre a quantidade de gordura visceral e a resistência à insulina, como via patogénica única, o que no caso da SM pode ser especulativo. Esta valorização da obesidade abdominal como elemento central na SM não é contudo devidamente consubstanciada por alguns autores <sup>(75)</sup>. Assim, as definições da NCEP-ATP III e AHA/NHLBI parecem ser nesse sentido conceptualmente mais sólidas, valorizando mais a importância da agregação de fatores de risco.

Também em Portugal se têm realizado alguns estudos epidemiológicos a nível dos Cuidados de Saúde Primários. O trabalho realizado por Santos e col. na cidade do Porto (numa população urbana), mostrou que cerca de 24% da população estudada preenchia os critérios NCEP-ATP III para SM <sup>(97,102)</sup>. Contudo, tal como referido anteriormente, este valor não pode ser generalizado à população geral, com características diferentes da

---

realidade urbana. Os mesmos autores compararam a prevalência de SM segundo diferentes definições, sendo que para a definição da NCEP-ATP III foi de 24,0%, 26,4% na definição da OMS, 37,2% segundo a definição da AHA/NHLBI e 41,9% para a definição da IDF <sup>(102)</sup>.

O estudo VALSIM (Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa) pretendeu caracterizar o perfil de risco cardiovascular na população adulta portuguesa seguida nos Cuidados de Saúde Primários <sup>(110)</sup>. A prevalência de SM determinada por estes autores (segundo os critérios NCEP-ATP III) foi elevada (27,5% não ajustada e 23,7% quando ajustada à idade e ao género), encontrando-se em linha com aquela observada no estudo NHANES III e tornando expectável uma epidemia de doenças cardiovasculares nas próximas décadas em Portugal. Este resultado será provavelmente atribuído à modificação progressiva das condições socioeconómicas e estilos de vida no país. Por outro lado, e considerando a população não diabética, a prevalência observada de SM em Portugal foi de 27,6% (19,8% ajustada), inferior à estimada pelo DECODE, bem como à obtida na nossa população. O estudo VALSIM veio também demonstrar a existência de variação inter-regional, o que poderá ser explicado por composição demográfica distinta, como o envelhecimento da população do Alentejo e a maior proporção de indivíduos jovens nas Ilhas e região Norte do país <sup>(110)</sup>. Existe também um gradiente intraregional interior-litoral, já que no litoral se concentram as áreas urbanas, com maior densidade populacional e estrutura etária mais jovem. Em qualquer dos casos e independentemente da definição utilizada, na nossa população de estudo, os valores obtidos foram muito superiores aos do estudo VALSIM, traduzindo uma população de alto risco, mesmo após ajuste para idade e género. Do mesmo modo que em relação à obesidade, pode também refletir um verdadeiro aumento da prevalência de SM na população, tal como tem sido expectável.

Verificámos no nosso trabalho que a concordância entre as definições NCEP-ATP III, IDF e AHA/NHLBI é de apenas 45,3%, sendo o melhor resultado obtido entre as definições NCEP-ATP III e a AHA/NHLBI e o valor mais baixo entre NCEP-ATP III e IDF, o que facilmente se compreende quando analisamos os critérios e os limiares considerados para cada uma das definições. Os nossos resultados foram mais baixos comparativamente com os obtidos por Santos e col., que identificaram uma concordância geral entre quatro definições (OMS, IDF, NCEP-ATP III e AHA/NHLBI) de 61% <sup>(102)</sup>. Tal como nós, estes autores constataram que a maior concordância foi obtida entre a definição da IDF e da AHA/NHLBI (0,80) e a mais baixa entre a da OMS e da IDF (0,47). De um modo geral, a definição da AHA/NHLBI foi a que mostrou maior concordância comparativamente com as outras definições (0,55 – 0,80), sendo que apenas 33,4% dos homens e 37,8% das mulheres preencheram simultaneamente os critérios diagnósticos das definições OMS, NCEP-ATP III e IDF, com cerca de 35-40% preenchendo apenas os critérios de SM segundo uma definição <sup>(102)</sup>. É por isso recomendável que se crie um consenso sobre a melhor definição ou mesmo acordar uma única definição de SM, uma vez que as diferenças entre definições dificultam a comparação entre estudos e explicam em parte os resultados discrepantes encontrados. Só assim será possível comparar estudos de prevalência entre diferentes populações, uma vez que atualmente existe uma larga variação de prevalências de SM reportadas (de 8% a mais de 70%) <sup>(102)</sup>. Por outro lado, esta uniformização é importante também para uma correta identificação dos casos a tratar, uma vez que independentemente da significância dos resultados obtidos, esta entidade é muito importante porque identifica indivíduos com agregação de fatores de risco que deverá conduzir a uma abordagem terapêutica mais agressiva dada a sua associação a maior risco de eventos cardiovasculares e de desenvolvimento de diabetes.

Encontrámos uma associação significativa entre a prevalência de SM e a idade, aumentando progressivamente com a idade. Identificámos também uma maior frequência no género feminino, em particular acima dos 50 anos, onde a prevalência é mesmo

---

superior a 60%. Comparando os géneros em termos dos componentes de SM, verificámos que a obesidade foi o fator com maior variação entre géneros, sendo mais frequente nas mulheres, seguido pelo colesterol HDL baixo, não havendo diferenças significativas para os restantes fatores de risco. A distribuição das frequências dos vários componentes de SM por grupos etários e por géneros é sobreponível ao descrito em estudos anteriores, contudo, a frequência de cada componente é superior à descrita em populações gerais, o que relacionamos com o facto de ser uma população de alto risco. A alteração metabólica menos frequente foi a elevação dos triglicéridos, sendo este o único componente com prevalência menor comparativamente com a dos restantes estudos e que relacionamos com a elevada utilização de fármacos hipolipemiantes na nossa população. Salientamos também o facto de a glicémia aumentada estar presente em 53,7% dos indivíduos pela definição da AHA/NLHBI, sendo este valor bastante inferior quando considerada a definição anterior da NCEP-ATP III (30,7%), o que demonstra as implicações da redução do limiar da glicémia em jejum nas definições de SM.

O aumento da prevalência de SM com o aumento da idade acompanhou a tendência observada noutros grupos populacionais e é explicado pelo aumento da frequência de cada componente da SM com a idade, particularmente da hipertensão arterial, dislipidémia e anomalias do metabolismo glicídico e pelo aumento da prevalência de obesidade abdominal até à 5ª e 6ª décadas de vida <sup>(102,110)</sup>. Além disso, tem sido demonstrado que a resistência periférica à ação da insulina, presumivelmente o elemento fisiopatológico central da síndrome, aumenta com a idade, mesmo nos indivíduos com peso normal <sup>(102,110)</sup>. Estes resultados têm sido consistentes não apenas em estudos internacionais mas também nos estudos realizados em Portugal.

Verificámos uma inesperada relação inversa entre a prevalência de obesidade abdominal e hipertrigliceridémia de acordo com o grupo etário. Relativamente ao colesterol HDL, manteve-se uma relação direta entre estes dois componentes. Encontramos duas

---

explicações para este achado. Por um lado, com o avançar da idade regista-se uma descida da ordem dos 20-30 mg/dL dos níveis de triglicéridos em ambos os géneros, sem medicação específica, enquanto o colesterol HDL se mantém relativamente estável<sup>(140,150)</sup>. Tal como na nossa população, o *Cardiovascular Health Study* mostrou que a variação dos triglicéridos é menos significativa nas mulheres<sup>(150)</sup>. A explicação sugerida relaciona-se com alterações dos hábitos nutricionais e comportamentais com o avançar da idade, bem como mortalidade prematura dos indivíduos com perfil lipídico aterogénico desfavorável. Outra explicação estará relacionada com o facto de uma percentagem importante dos indivíduos estarem sob terapêutica hipolipemiente. A utilização de fibratos é muito reduzida, pelo que terá tido pouca influência. Contudo, verificámos um incremento da utilização das estatinas com o aumento de idade, em particular nas mulheres. Está descrita uma redução de cerca de 15-25% dos níveis dos triglicéridos com as estatinas, o que pode ajudar a explicar os nossos resultados<sup>(151)</sup>. Por outro lado, a nossa população tem valores relativamente bem controlados de triglicéridos, pelo que bastam pequenas variações para obtermos níveis inferiores a 150 mg/dL. Em doentes com triglicéridos < 200 mg/dL basais e sob terapêutica com estatinas, 75-85% atingem o nível alvo < 150 mg/dL<sup>(151)</sup>.

Relativamente às diferenças entre géneros, os resultados dos diversos autores têm sido discrepantes. Alguns estudos mostram idêntica prevalência por géneros<sup>(135)</sup>. Em Portugal, a probabilidade de SM é globalmente maior no género feminino em 25%, do mesmo modo que nos estudos espanhóis<sup>(102,110,138)</sup>. No registo NHANES III, que comparou diversas etnias, verificou-se maior frequência entre os homens norte-americanos caucasianos comparativamente com as mulheres (24,8 vs. 22,8%) e predomínio do género feminino entre os afro-americanos (25,7 vs. 16,4%) e hispânicos (35,6 vs 28,3%)<sup>(132)</sup>. Assim, esta discrepância entre géneros pode ser atribuída a uma questão étnica, que não foi possível analisar no nosso estudo, uma vez que a percentagem de doentes não caucasianos foi muito diminuta (<2%). A SM foi particularmente prevalente nas mulheres após a

---

menopausa. Trabalhos prévios sugerem um papel importante das hormonas sexuais no desenvolvimento da SM, o que pode explicar a variação da prevalência em função do género e do grupo etário. O tecido adiposo tem recetores para as hormonas sexuais, sendo que o tecido adiposo sub-cutâneo apresenta maior concentração de recetores de estrogénios e progesterona e o tecido adiposo visceral maior concentração de recetores androgénicos <sup>(152)</sup>. O tecido sub-cutâneo tem menores recetores androgénicos e os recetores estrogénicos regulam inversamente a expressão dos recetores androgénicos. Assim, os estrogénios promovem acumulação de gordura sub-cutânea e após a menopausa, acompanhando a redução dos níveis de estrogénios, verifica-se aumento da gordura visceral e consequente obesidade abdominal. Com efeito, após a menopausa, a relação tecido adiposo visceral / sub-cutâneo é o dobro da registada antes da menopausa, acompanhando o declínio dos níveis de estrogénios e o aumento da relação androgénio / estrogénio <sup>(153)</sup>. Após a menopausa, os níveis de testosterona associam-se à gordura visceral e consequentemente ao perímetro abdominal <sup>(154)</sup>. Em animais ooforectomizados, verifica-se aumento da gordura visceral, com melhoria da distribuição de gordura e restauração da sensibilidade central à leptina após administração de estradiol<sup>(152)</sup>. Uma meta-análise confirmou que a associação entre SM e os níveis de testosterona está dependente do género <sup>(155)</sup>. Assim, nos homens, as situações de hipogonadismo com níveis baixos de testosterona associam-se à presença de SM. Pelo contrário, nas mulheres, é o hipergonadismo (como o caso do Síndrome do Ovário Poliquístico) que mais se associam à SM, melhorado com a terapêutica antiandrogénica. Nas mulheres, os níveis de testosterona contribuem diretamente para a resistência à insulina e indiretamente pelo aumento de gordura visceral. A *sex hormone-binding globulin* (SHBG), uma proteína de transporte de testosterona e que influencia os níveis circulantes de testosterona livre está também relacionada com SM, apresentando habitualmente níveis baixos nos casos de SM em ambos os géneros <sup>(155)</sup>.

No estudo VALSIM (segundo a definição NCEP-ATP III), o componente mais prevalente foi a hipertensão arterial (56,9%), seguido pela obesidade abdominal (46,8%), colesterol HDL baixo (25,0%), hipertrigliceridemia (30,7%) e finalmente elevação da glicemia em jejum (18,5%) <sup>(110)</sup>. Estes dados estão muito próximos dos obtidos por Santos e col. com utilização da mesma definição de SM, com exceção do colesterol HDL baixo que é mais prevalente comparativamente com o estudo VALSIM <sup>(102,110)</sup>. O trabalho efetuado por Santos e col. mostrou também que a prevalência de cada um dos componentes de SM é variável de acordo com a definição utilizada<sup>(102)</sup>. Assim, com as definições da OMS e IDF, os componentes mais frequentes são a obesidade (75,1% e 70,0%, respetivamente), seguida pela hipertensão arterial (52,8% e 64,6%, respetivamente). Quando utilizadas as definições da NCEP-ATP III e AHA/NHLBI, os componentes mais frequentes são a hipertensão arterial (64,6% para ambas), tal como noutro estudo europeu, seguido da obesidade abdominal (41,8% e 43,2%, respetivamente) <sup>(102,156)</sup>. Relativamente às alterações do perfil lipídico, estas são sobreponíveis para as diferentes definições e são também os componentes menos prevalentes. A elevação da glicemia apresenta prevalências intermédias, sendo mais elevadas, como esperado, nas definições da IDF e AHA/NHLBI (19,1% - 37,2%) dado o novo limiar considerado. Também na nossa população se verificou esta distribuição dos vários componentes de SM. Destes resultados sobressai o facto de a elevação da glicemia ser menos frequente, comparativamente com a elevada presença de obesidade abdominal, o que sugere alguma dissociação entre o desenvolvimento de resistência à insulina e obesidade abdominal. Este aspeto reforça a ideia de que a obesidade abdominal poderá ter um papel mais significativo na etiologia da SM comparativamente com a resistência à insulina / elevação da glicemia.

Na nossa população, a prevalência de diabetes foi de 23% (14,8% ajustada), próxima da registada no estudo VALSIM e IDEA. Contudo, refira-se que com a mais recente definição da ADA, que inclui a HbA1c como critério de diagnóstico, a prevalência de diabetes na

---

nossa população (ajustada) aumenta para 36,4%, o que é um acréscimo muito significativo. Na prática, esta questão terá importantes implicações futuras, uma vez que justificará início de terapêutica específica numa proporção mais alargada da população, com os inevitáveis custos. A nossa prevalência de diabetes está próxima dos valores do VALSIM e IDEA. Contudo, sendo uma população de elevado risco cardiovascular, a prevalência de diabetes poderia ser ainda mais elevada. Assim, leva-nos a pensar que apesar do risco elevado que os diabéticos apresentam para doença arterial coronária, estes não estarão a ser consistentemente referenciados para realização de angiografia coronária. Os doentes diabéticos são frequentemente assintomáticos ou apresentam sintomatologia atípica, o que poderá atrasar a referenciação para coronariografia, surgindo muitas vezes numa fase mais tardia, de instabilização da sua doença coronária. Isto sustenta a importância da pesquisa sistemática de sinais / sintomas sugestivos de isquémia miocárdica, mesmo que atípicos, com subsequente avaliação de isquémia miocárdica através de métodos não invasivos nesta população de alto risco e orientação para realização de coronariografia quando esses testes documentam isquémia miocárdica.

O nível de controlo da diabetes mellitus, avaliado pelo nível de HbA1c influencia o risco a longo-prazo de complicações microvasculares, declínio da função renal, risco de eventos cardiovasculares e mortalidade global <sup>(157-159)</sup>. A prevalência de diabetes a nível mundial está globalmente a aumentar como resultado do aumento da prevalência da obesidade, envelhecimento da população e modificação dos estilos de vida, hábitos alimentares e sedentarismo <sup>(110)</sup>. No estudo VALSIM, a prevalência de diabetes ajustada ao género e idade, diagnosticada entre os utentes dos Cuidados de Saúde Primários foi de 13% (próxima do valor obtido no nosso estudo), com predomínio no género masculino (14,4 vs 11,9%) <sup>(111)</sup>. Também o estudo IDEA reportou 13% nos homens e 11% nas mulheres <sup>(131)</sup>. Mais recentemente, o estudo *First Diabetes Prevalence Study in Portugal* (PREVADIAB) numa população representativa portuguesa encontrou uma prevalência de 11,7% (14,2%



nos homens e 9,5% nas mulheres) <sup>(160)</sup>. Todos estes valores reportados estão próximos dos encontrados na nossa população. A prevalência aumenta com a idade, tendo o estudo DECODE mostrado uma prevalência <10% nos indivíduos com idade <60 anos, 10-20% nos grupos com idade 60-69 anos e 15-20% na população mais idosa <sup>(161)</sup>. Estes resultados estão próximos dos obtidos no estudo PREVADIAB, tal como nos nossos doentes. Na nossa população não se verificou diferença da prevalência de diabetes relativamente ao género, confirmando-se contudo a associação com a idade. Não se verificou no entanto associação com o IMC e com o perímetro abdominal, o que poderá traduzir uma maior influência da idade e não tanto dos parâmetros antropométricos na etiologia da diabetes.

No estudo VALSIM, entre os diabéticos, 39,5% tinham excesso de peso e 45,1% eram obesos, sendo a prevalência de SM de 71,8%, com a maior proporção no género feminino (80,4 vs. 64,2%) <sup>(111)</sup>. Nos nossos diabéticos, as percentagens de excesso de peso, obesidade e obesidade abdominal foram semelhante à reportada na população total do estudo, mas inferiores à do VALSIM. A prevalência de SM na nossa população diabética foi superior à da população geral mas inferior à reportada no estudo VALSIM.

Relativamente aos grupos metabólicos considerados para o presente estudo, verificámos uma distribuição relativamente balanceada de doentes entre os três grupos, embora os diabéticos representem a proporção mais pequena que é contudo de quase 25%. Verificou-se que do grupo “Normal” para “Síndrome Metabólica” e “Diabetes” ocorre um aumento da idade média, bem como da percentagem de indivíduos sob terapêutica farmacológica, o que é facilmente explicável pelo facto de aumentarem também o número de fatores de risco. Contudo, o grupo com maior prevalência dos componentes de SM é o grupo “Síndrome Metabólica”, o que relacionamos com a própria definição de SM. O único componente que não cumpre este padrão é a glicémia aumentada, o que se compreende facilmente, uma vez que a glicémia é o principal critério de diagnóstico de diabetes. No

que diz respeito ao perfil lipídico mais convencional, os grupos “Normal” e “Síndrome Metabólica” apresentam valores semelhantes de colesterol total e colesterol LDL, sendo os valores mais baixos registados no grupo “Diabetes”. Apesar de não ser um resultado expectável, este achado pode ser justificado pelo facto de ser também este o grupo com maior percentagem de doentes sob terapêutica hipolipemiante, na sua maioria estatinas, cujo principal efeito se centra exatamente nessas frações lipídicas. Os níveis de colesterol HDL e dos triglicéridos estão, como esperado, mais alterados no grupo com “Síndrome Metabólica”, uma vez que são componentes desta entidade.

## **PREVALÊNCIA DE DOENÇA CORONÁRIA**

---



## Resultados

Na população analisada, apenas 51,3% dos indivíduos apresentaram doença coronária angiograficamente significativa, sendo que nestes, a maioria tinha doença de um vaso (61,7%), sendo menos prevalente a doença de dois vasos (27,9%) e de três vasos (10,4%). A circulação coronária apresentava dominância direita em 69,3% dos doentes, sendo menos frequente a dominância esquerda (16,7%) ou uma circulação balanceada (13,7%). O diâmetro médio do tronco comum foi de  $4,35 \pm 0,83$  mm, da artéria descendente anterior  $2,62 \pm 0,44$  mm, da artéria circunflexa  $2,54 \pm 0,61$  mm e da artéria coronária direita  $3,03 \pm 0,75$  mm. O score de Gensini mediano da população analisada foi de 7,5 (4,0 – 14,0).

Comparando a prevalência de doença coronária significativa por géneros, esta foi mais frequente nos indivíduos do género masculino (62,1% vs. 35,8%,  $p < 0,001$ ). Também o score de Gensini foi significativamente superior no género masculino: 9,50 (5,00 – 17,75) vs. 6,00 (3,00 – 10,00),  $p < 0,001$ .

Os indivíduos com doença coronária significativa apresentam idade mais elevada e há também um claro predomínio do género masculino, como referido anteriormente (Tabela 11). Identifica-se uma relação direta com o grupo etário, sendo a prevalência de 32,0% nos indivíduos com < 50 anos, 42,6% entre os 50 e 59 anos, 54,2% entre os 60 e 69 anos e 59,3% nos indivíduos com idade superior ou igual a 70 anos. Relativamente aos fatores de risco convencionais, os indivíduos com doença coronária são mais frequentemente diabéticos, sem diferenças significativas relativamente aos restantes fatores de risco. Os únicos componentes de SM significativamente diferentes nos doentes com doença coronária foram a obesidade abdominal, que foi menos prevalente, e a glicémia

aumentada, mais frequente. A terapêutica medicamentosa em curso para os diversos fatores de risco foi sobreponível. No que diz respeito aos parâmetros laboratoriais, os níveis de colesterol HDL são mais baixos e os triglicéridos e a glicémia estão aumentados nos indivíduos com doença coronária.

Dentro do mesmo género, as mulheres que apresentam doença coronária têm idade mais elevada e colesterol HDL mais baixo, não havendo diferenças relativamente aos restantes fatores (Tabela 12). No género masculino, os que têm doença coronária são mais frequentemente diabéticos, têm colesterol total e colesterol LDL mais elevado e são menos obesos.

**Tabela 11 – Características dos doentes com e sem doença coronária significativa**

	Doença coronária n=154	Sem doença coronária n=146	p
Idade (anos)	66 ± 9	63 ± 10	0,003
Género masculino (%)	71,4	45,9	0,001
Factores de risco (%)			
HTA	87,0	84,2	0,604
Dislipidémia	70,1	69,2	0,957
Tabagismo	11,0	7,5	0,398
Diabetes	29,2	16,4	0,013
Medicação (%)			
Anti Hipertensora	80,5	76,7	0,507
Anti Diabética	24,0	15,8	0,100
Hipolipemiante	62,3	57,5	0,465
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,2 (25,3 – 29,8)	27,4 (25,8 – 31,6)	0,055
Síntomas (%)	90,9	91,8	0,950
Teste isquémia ⊕ (%)	88,3	87,7	1,000
SM (%)	54,5	56,2	0,868
Componentes SM (%)			
Obesidade abdominal	50,0	66,4	0,006
HTA	87,0	84,2	0,604
Hipertrigliceridémia	26,6	17,1	0,065
C-HDL baixo	51,3	45,2	0,347
Glicémia aumentada	61,7	45,2	0,006
Dados laboratoriais			
Colesterol total (mg/dL)	182 (158 – 218)	177 (152 – 207)	0,208
C-HDL (mg/dL)	41 (34 – 50)	47 (40 – 55)	<0,001
C-LDL (mg/dL)	114 (97 – 141)	114 (89 – 133)	0,141
Triglicéridos (mg/dL)	100 (71 – 146)	93 (63 – 124)	0,019
Glicémia (mg/dL)	104 (93 – 124)	97 (91 – 106)	0,001
Insulinémia (μUI/mL)	8,8 (5,8 – 14,1)	8,5 (5,5 – 12,5)	0,471
Índice HOMA	2,3 (1,5 – 4,1)	2,1 (1,3 – 3,2)	0,129

HTA – Hipertensão Arterial, IMC – Índice Massa Corporal, SM – Síndrome Metabólica, C – Colesterol.  
Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP ou Mediana (Percentil 25 – 75)

**Tabela 12 – Características dos doentes de acordo com o género e a presença ou ausência de doença coronária significativa**

	Mulheres sem DC n=79	Mulheres com DC n=44	p	Homens sem DC n=67	Homens com DC n=110	p
Idade (anos)	62,5 ± 9,4	68,0 ± 7,8	0,001	63,2 ± 9,7	65,1 ± 8,7	0,167
HTA (%)	86,1	84,1	0,974	82,1	88,2	0,365
Tabagismo (%)	1,3	0	1,000	14,9	15,5	1,000
Diabetes (%)	19,0	31,8	0,166	13,4	28,2	0,037
Obeso (%)	36,7	38,6	0,363	34,3	18,2	0,040
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29,2 ± 4,6	29,2 ± 5,2	0,962	28,4 ± 4,5	27,4 ± 3,2	0,096
Colesterol total (mg/dL)	189 (154-221)	175 (155-205)	0,400	174 (151-191)	186 (159-219)	0,007
Colesterol-HDL (mg/dL)	49 (43-58)	44 (35-55)	0,009	41 (37-50)	41 (33-47)	0,277
Colesterol-LDL (mg/dL)	117 (89-146)	110 (91-126)	0,416	111 (89-126)	120 (98-147)	0,008
Triglicéridos (mg/dL)	88 (59-122)	96 (67-153)	0,278	95 (68-124)	102 (73-146)	0,102

DC – Doença Coronária; HTA – Hipertensão Arterial; IMC – Índice Massa Corporal.  
Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP ou Mediana (Percentil 25 – 75)

Na nossa população, 268 doentes (88% dos doentes submetidos a coronariografia) apresentaram um teste de isquémia não invasivo positivo realizado antes do internamento e da coronariografia. Os restantes indivíduos foram submetidos a coronariografia por dor precordial com características muito típicas. A prevalência de doença coronária significativa nos indivíduos que apresentavam uma prova de esforço positiva foi de 49,3% (Tabela 13). Este valor foi ligeiramente melhor na presença de cintigrafia de perfusão miocárdica positiva para isquémia miocárdica (54,3%). Quando analisada a prevalência de doença coronária significativa na presença de qualquer teste de isquémia positivo, esta foi de 51,7%. Foi contudo no género feminino que a capacidade discriminativa dos testes não invasivos foi menor.

**Tabela 13 – Presença de doença coronária significativa analisando apenas os doentes com testes de isquémia positivos de acordo com o género.**

	Total	Género Masculino	Género Feminino	p
Prova esforço positiva (n=136)	49,3%	60,7%	30,8%	0,001
Cintigrafia positiva (n=127)	54,3%	65,2%	41,4%	0,012
Qualquer teste positivo (n=263)	51,7%	62,7%	36,4%	<0,001

Constatámos que a associação de dados laboratoriais a dados clínicos melhora um pouco a capacidade preditiva de um modelo de predição para presença de doença coronária significativa, embora não atingindo significância (Tabela 14 e Figura 5). Quando associada a presença de sintomatologia ou de teste de isquémia não invasivo positivo, não se registou qualquer melhoria adicional da capacidade preditiva por análise das curvas ROC.

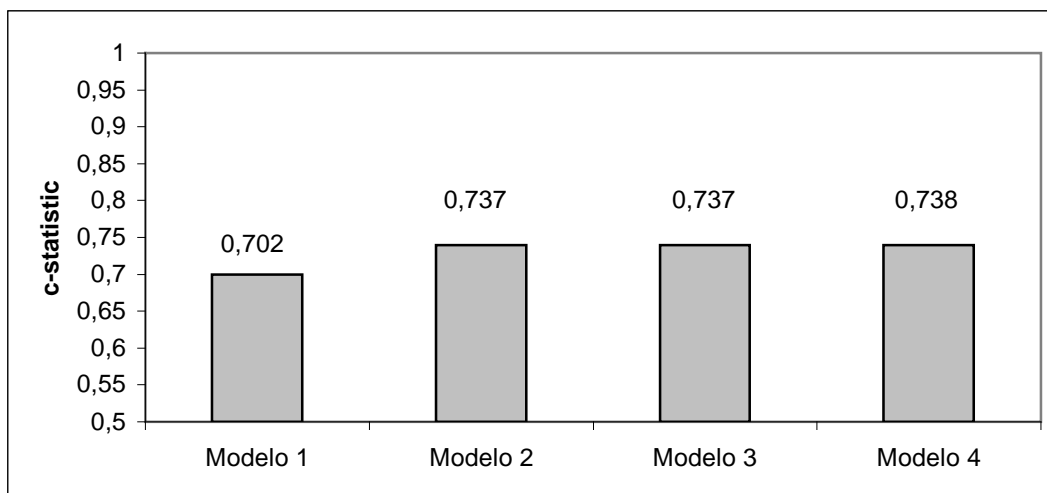


Figura 5 – Capacidade preditiva para doença coronária obstrutiva com recurso à informação obtida antes da realização da coronariografia. Modelo 1 incluiu fatores de risco convencionais. Associaram-se dados laboratoriais no Modelo 2. No Modelo 3 associou-se a presença de sintomas ao Modelo 2 e no Modelo 4 associou-se os resultados dos testes não invasivos ao Modelo 3.

**Tabela 14 – Comparação entre as curvas ROC da Figura 5 (valor de p)**

Modelos	1	2	3	4
1	-	-	-	-
2	0,101	-	-	-
3	0,097	0,754	-	-
4	0,106	0,958	0,944	-

Modelo 1: Fatores de risco convencionais

Modelo 2: Associação de dados laboratoriais

Modelo 3: Associação de sintomas

Modelo 4: Associação resultados de testes não invasivos



## Discussão

O presente estudo mostrou que numa população com suspeita de doença coronária a presença de doença coronária angiograficamente significativa é baixa (51,3%), em particular no género feminino, onde esta foi significativamente inferior comparativamente com o género masculino. Obtivemos idêntica associação ao género quando analisada a gravidade da doença coronária pelo score de Gensini, havendo também uma relação direta com a idade. Estes achados sugerem assim uma baixa “rentabilidade” diagnóstica da angiografia coronária, com um valor inesperadamente baixo comparativamente com estudos prévios. Registos efetuados na década de 90, reportam uma prevalência de coronárias normais em apenas 9 a 36% dos doentes submetidos a angiografia coronária invasiva, mas estes achados eram limitados pelas variadas definições de estenose significativa e também pelos diferentes equipamentos radiológicos existentes <sup>(162)</sup>. O estudo *Coronary Artery Surgery Study* (CASS) mostrou 18,8% de casos com estenoses não obstrutivas, definidas como inferiores a 50% <sup>(163)</sup>. Dados do registo da *Society for Cardiac Angiography and Interventions* identificaram 20 a 27% de doentes com coronárias normais e 30 a 35% dos doentes com estenoses inferiores a 50% <sup>(164)</sup>. Apesar da grande dimensão, estes trabalhos têm mais de 15 anos e foram efetuados antes do aumento exponencial de utilização de exames não invasivos, bem como da generalização da angiografia coronária, tendo incluído também doentes no contexto de enfarte agudo do miocárdio bem como outro tipo de indicações.

Num registo muito recente com uma amostra grande e representativa de doentes sem doença cardíaca conhecida previamente submetidos a angiografia coronária nos Estados Unidos da América (*CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry – NCDR*), a coronariografia mostrou igualmente uma baixa “rentabilidade” diagnóstica, ainda mais baixa do que a que obtivemos no nosso estudo <sup>(125)</sup>. Uma minoria de doentes

---

submetidos ao teste invasivo apresentou doença coronária obstrutiva (37,6%), definida por estenoses  $\geq 50\%$  do tronco comum ou  $\geq 70\%$  de um vaso epicárdico maior, dos quais 53% tinham doença multivaso. Este valor foi mais elevado (41%) mas ainda inferior ao obtido nos nossos doentes, quando utilizada a definição de doença obstrutiva como  $\geq 50\%$  para qualquer vaso epicárdico. Estes resultados refletem uma maior restrição nos critérios de inclusão dos doentes no registo, uma vez que tal como no nosso estudo, foram excluídos doentes com história prévia de doença cardíaca (história prévia de enfarte do miocárdio, intervenção coronária percutânea, cirurgia de revascularização miocárdica, cirurgia valvular ou transplantados cardíacos), doentes submetidos a coronariografia urgente ou emergente no contexto de enfarte agudo do miocárdio ou instabilidade clínica (síndromes coronárias agudas, enfarte agudo miocárdio ou choque cardiogénico) e doentes submetidos a angiografia electiva antes de transplantação ou cirurgia valvular. Quando analisada a base de dados completa deste registo, independentemente da situação clínica ou indicação, a taxa de doença coronária significativa aumenta para 60,3%, semelhante ao referido nos estudos prévios, onde os critérios de inclusão eram menos restritos.

A presença de doença coronária angiograficamente significativa é menor no género feminino <sup>(165)</sup>. Com efeito, uma análise realizada numa população exclusivamente feminina (que incluiu contudo doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio), mostrou que a prevalência de lesões coronárias com estenoses superiores a 50% foi de 43%, com predomínio de doença de um vaso. Também no registo NCDR, com características semelhantes à da nossa população, a probabilidade de doença coronária é significativamente inferior nas mulheres (OR 0,37, IC 95% 0,37 – 0,38,  $p < 0,001$ ) e em particular na raça negra e nos hispânicos comparativamente com os asiáticos, caucasianos e americanos nativos <sup>(166)</sup>. Estes dados ilustram o papel proeminente da etnicidade e do género na definição de estratégias para deteção de doença coronária bem como na atualização das taxas de doença coronária angiograficamente significativa em

---

homens e mulheres de diferentes etnicidades referenciados para angiografia coronária diagnóstica. Contudo, muitos doentes com dor precordial e artérias coronárias “normais” poderão ter doença vascular coronária que não é detetável por angiografia coronária ou outra etologia. A fisiopatologia destas situações não é homogênea. Alguns destes doentes têm dor torácica de etiologia não cardíaca, sendo as causas mais frequentes a patologia esofágica, osteoarticular e algumas situações psiquiátricas; outros poderão ter dor de origem cardíaca mas não por isquemia miocárdica, como é o caso das doenças do pericárdio; outros ainda podem ter anomalias ateroscleróticas coronárias difusas, sem obstrução focal. Neste caso, as alterações difusas ateroscleróticas podem conduzir a remodelagem da parede arterial, na qual a espessura da parede aumenta expandindo-se para o exterior da artéria, sem proclividade para o lúmen, sendo que neste caso, a ecografia intracoronária poderá ser particularmente útil na sua deteção <sup>(165)</sup>. Um outro fenómeno está relacionado com a redução da reserva de fluxo coronário (*coronary flow reserve*), que é reportada em cerca de 25% dos indivíduos com dor precordial e coronárias sem lesões angiográficas, traduzindo disfunção vascular <sup>(165)</sup>. Num outro estudo, foi detetada redução da reserva do fluxo coronário em 65% dos doentes com angina típica e coronariografias normais, sugerindo um predomínio de disfunção da microcirculação nesses doentes <sup>(167)</sup>. Trabalhos experimentais mostraram que quer a disfunção endotelial, quer a disfunção da microcirculação se associam a dor torácica e documentação objetiva de isquemia miocárdica <sup>(165)</sup>. A perturbação da reserva de fluxo coronário pode ter várias causas <sup>(165)</sup>. O fluxo coronário é regulado por fatores dependentes do endotélio mas também por fatores independentes que influenciam o tónus vascular macrovascular mas também microvascular. Os fatores independentes do endotélio incluem a pressão aórtica, forças compressivas miocárdicas, pressão telediastólica do ventrículo esquerdo, tempo de diástole, substâncias neuro-humorais e metabolismo miocárdico. O endotélio pode também influenciar diretamente o tónus vascular pela produção e libertação de substâncias vasoativas, sendo a mais estudada o óxido nítrico, inicialmente designado por *Endothelium-derived relaxing factor* (EDRF). A

---

reserva de fluxo coronário pode ser medida diretamente com recurso à administração de adenosina e dipiridamol, mas também indiretamente pela utilização da acetilcolina. A adenosina estimula recetores A1 e A2A nas células endoteliais com subsequente abertura de canais de potássio e estimulação da libertação endotelial de óxido nítrico. Através da ação nos recetores A2, ativa também a adenilato ciclase levando ao aumento da adenosina monofosfato cíclica (AMPc) intracelular que influencia diretamente o relaxamento vascular. O dipiridamol é um inibidor do transporte equilibrativo de nucleósidos e como tal impede a recaptção de adenosina, com aumento das suas concentrações extracelulares, promovendo o relaxamento. Por outro lado, inibe as fosfodiesterases que normalmente degradam a AMPc aumentando os seus níveis intracelulares, bem como a guanilato monofosfato cíclica (GMPc). O óxido nítrico liga-se à guanilato ciclase citosólica, ativando-a e promovendo aumento dos níveis intracelulares de GMPc que conduzem a vasodilatação. Doentes com alterações das respostas vasodilatadoras dependentes do endotélio têm associada uma redução da reserva do fluxo coronário. Contudo, o contrário nem sempre se verifica uma vez que a anomalia pode ocorrer nas respostas independentes do endotélio. Podem haver também anomalias da microcirculação com estreitamento arteriolar que se encontra em algumas situações por lesão microvascular, como o processo de envelhecimento, processos inflamatórios, entre outros <sup>(165)</sup>. Muitos estudos extrapolam a avaliação da disfunção endotelial a nível periférico (artéria braquial) para a circulação coronária dada a natureza difusa do processo aterosclerótico. Existem diversos métodos de avaliação da função vasodilatadora endotelial. O método utilizado mais frequentemente para avaliar a vasodilatação mediada pelo fluxo utiliza técnicas de ultrasonografia *duplex*. Mais recentemente, a técnica foi simplificada com o aparecimento de um novo equipamento rápido, não invasivo e não dependente do operador – Endo-PAT<sup>®</sup>(168). Contudo, a assunção de que a disfunção endotelial na artéria braquial reflete diretamente a disfunção endotelial coronária ainda é questionada por alguns autores <sup>(165)</sup>. A perturbação da resposta vasodilatadora dependente do endotélio é vista como um estadio inicial de lesão

---

vascular e aterosclerose. Uma perturbação da capacidade do endotélio libertar substância vasoativas pode também facilitar inflamação, agregação plaquetária, vasoconstricção coronária, adesão de leucócitos e modificações oxidativas das lipoproteínas de baixa densidade.

A maior frequência de casos com coronária sem lesões angiograficamente significativas no género feminino sugere que nas mulheres poderá ser mais frequente a ocorrência de disfunção endotelial e alterações da microcirculação coronária, embora as implicações terapêuticas neste momento sejam limitadas. A redução da reserva de fluxo coronário com disfunção endotelial acompanha-se de um prognóstico desfavorável. Muitos doentes com coronárias normais, têm frequentemente persistência de sintomas, com re-hospitalizações frequentes e têm maiores taxas de progressão para doença coronária obstrutiva e eventos cardíacos <sup>(165,169)</sup>. Outros estudos apontam também para alguma influência da etnia, sendo menos frequente a presença de doença coronária significativa nos indivíduos de raça negra, não tendo sido contudo possível analisar esta questão na nossa população <sup>(170-172)</sup>.

Constatámos que quer a sintomatologia, quer a presença de testes não invasivos de isquémia miocárdica positivos não tiveram qualquer valor incremental na previsão de presença de doença coronária, comparativamente com os fatores de risco convencionais e os dados laboratoriais. Este aspeto reforça o facto de que os testes não invasivos apresentam sérias limitações diagnósticas e curiosamente, a cintigrafia de perfusão miocárdica teve um comportamento semelhante às provas de esforço, sendo que a cintigrafia é um teste considerado habitualmente como tendo maior sensibilidade e especificidade do que a prova de esforço. Em registos mais antigos, apenas 41% dos doentes submetidos a angiografia coronária realizaram previamente um teste não invasivo de isquémia miocárdica <sup>(173)</sup>. No registo da NCDR, esse valor foi significativamente superior, na ordem dos 84%, semelhante ao verificado na nossa população (88%) <sup>(125)</sup>.

Este incremento na utilização de testes não invasivos deveria resultar numa estratificação de risco mais eficaz, permitindo uma melhor identificação dos doentes que irão beneficiar da coronariografia, reduzindo procedimentos invasivos em doentes com baixo risco para doença obstrutiva, mas na prática verifica-se que essa estratégia apresenta limitações. O NCDR constatou igualmente que apesar das características demográficas e clínicas poderem ser úteis para avaliar a probabilidade de doença coronária obstrutiva, o valor incremental de um teste não invasivo positivo é limitado <sup>(125)</sup>. Contudo, é importante lembrar que a ausência de doença coronária epicárdica não exclui doença da microcirculação, podendo esta ser também detectada através da cintigrafia miocárdica, pelo que muitos falsos positivos poderão não ser realmente falsos do ponto de vista da isquémia miocárdica, mas resultantes de alterações da microcirculação. Talvez as novas modalidades não invasivas, tais como a tomografia axial computadorizada multidetectores possam vir a resolver em parte a questão da identificação mais fiável de doença coronária epicárdica. Contudo, algumas limitações relativas a acessibilidade e à exposição a radiações tornam a sua aplicabilidade na atualidade problemática. A utilização de outras ferramentas diagnósticas não invasivas que possam surgir no futuro e que permitam identificar doença da microcirculação poderão ter impacto diagnóstico, contudo, em termos terapêuticos ainda não existem opções eficazes, pelo que a utilização destas novas técnicas poderão não ter de momento impacto significativo em termos de custo-benefício.

## **GRUPOS METABÓLICOS E DOENÇA CORONÁRIA**

---





## Resultados

A prevalência de doença coronária angiograficamente significativa em cada um dos grupos metabólicos considerados é de 48,2% no grupo “Normal”, 46,3% no grupo “Síndrome Metabólica” e 65,2% no grupo “Diabetes” (Tabela 15). Mesmo após inclusão dos diabéticos com SM no grupo “Síndrome Metabólico” (n=166), não se verificou aumento significativo de prevalência de doença coronária no grupo “Síndrome Metabólico” comparativamente com o grupo “Normal” (50,6% vs. 48,2%), p=0,127), aumentando a prevalência no grupo com “Diabetes” isoladamente (n=24) (70,8%). No que diz respeito aos diâmetros coronários, a coronária direita apresenta maiores dimensões no grupo “Síndrome Metabólica” e o tronco comum menores dimensões no grupo “Diabetes”, sem outras diferenças significativas na comparação das dimensões dos vasos. O score de Gensini foi contudo mais alto no grupo com “Diabetes”, refletindo maior gravidade da doença coronária neste grupo.

**Tabela 15 – Características angiográficas coronárias dos grupos de estudo.**

	Normal n=110	Síndrome Metabólica n=121	Diabetes n=69	p
Doença coronária n(%)	53 (48,2)	56 (46,3)	45 (65,2)	0,030
Número vasos n(%)				0,023
Doença 1 vaso	32 (60,4)	38 (67,9)	25 (55,6)	
Doença 2 vasos	13 (24,5)	12 (21,4)	18 (40,0)	
Doença 3 vasos	8 (15,1)	6 (10,7)	2 (4,4)	
Diâmetro médio DA (mm)	2,65 ± 0,44	2,63 ± 0,46	2,56 ± 0,40	0,376
Diâmetro médio Cx (mm)	2,53 ± 0,55	2,60 ± 0,61	2,46 ± 0,69	0,293
Diâmetro médio CD (mm)	2,88 ± 0,71	3,17 ± 0,77	3,00 ± 0,72	0,011*
Diâmetro TC (mm)	4,30 ± 0,80	4,48 ± 0,80	4,15 ± 0,87	0,025 <sup>II</sup>
Diâmetro DA proximal (mm)	3,38 ± 0,70	3,38 ± 0,72	3,21 ± 0,68	0,207
Diâmetro Cx proximal (mm)	3,05 ± 0,68	3,12 ± 0,71	2,93 ± 0,79	0,222
Diâmetro CD proximal (mm)	3,24 ± 0,74	3,52 ± 0,86	3,39 ± 0,77	0,036*
Score Gensini	6,8 (4,0 – 11,8)	7,0 (4,0 – 12,3)	10,5 (5,3 – 22,0)	0,014 <sup>II</sup>

TC - Tronco Comum; DA - Descendente Anterior; Cx - Circunflexa; CD - Coronária Direita

Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP ou Mediana (Percentil 25 – 75)

\* - p<0,05 Síndrome Metabólica vs. Normal

II - p<0,05 Síndrome Metabólica vs. Diabetes

Relativamente à relação entre número de componentes de SM e prevalência de doença coronária significativa, verificou-se que o grupo sem nenhum componente de SM é o grupo com prevalência mais baixa e o grupo com cinco componentes é o que apresenta maior prevalência. Contudo, nos grupos intermédios, a prevalência é muito variável, sem padrão particular perceptível (Figura 6). Verifica-se o mesmo padrão quando analisado o *score* de Gensini de acordo com o número de componentes de SM, com largos intervalos de confiança (Figura 7).

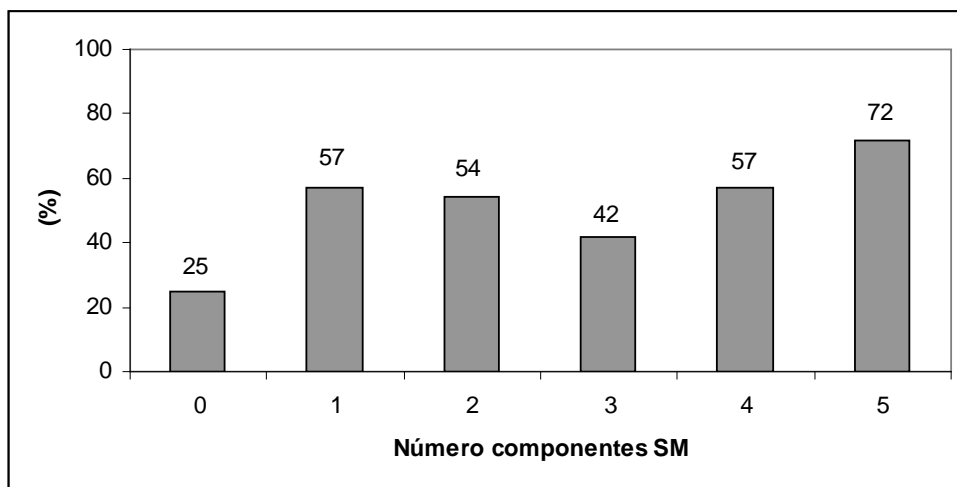


Figura 6 – Prevalência de doença coronária de acordo com N° de componentes de SM ( $p=0,053$ ).

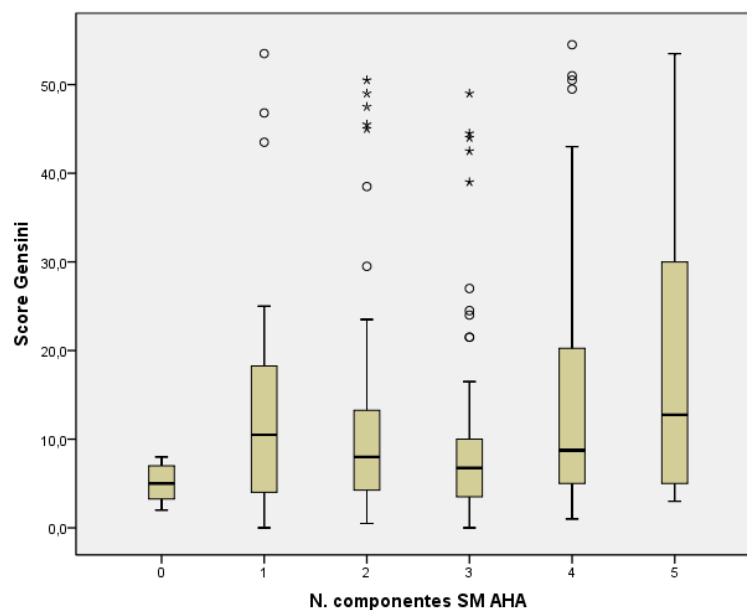


Figura 7 – *Score* de Gensini de acordo com número de componentes de SM ( $p=0,008$ ).

Na análise da prevalência de doença coronária de acordo com a presença ou ausência de fatores de risco convencionais e dos componentes de SM, constata-se que esta apenas foi significativamente superior no género masculino, na presença de diabetes e de glicémia elevada e significativamente inferior nos indivíduos com perímetro abdominal aumentado (Tabela 16). Foi tendencialmente superior na presença de hipertrigliceridémia. Refira-se também que na presença de SM, para qualquer das definições consideradas, não se verificou aumento da prevalência de doença coronária. Mesmo após ajuste para a idade e género, nenhuma das definições permitiu prever a presença de doença coronária: AHA/NHLBI (OR 1,09, IC 95% 0,66 – 1,78,  $p=0,740$ ); IDF (OR 1,00, IC 95% 0,60 – 1,65,  $p=0,994$ ); NCEP-ATP III (OR 1,24, IC 95% 0,75 – 2,05,  $p=0,397$ ).

**Tabela 16 – Prevalência de doença coronária de acordo com fatores de risco.**

Fator de risco	Presente	Ausente	OR (IC 95%)	p
Hipertensão	52,1%	46,5%	1,25 (0,66 – 2,39)	0,604
Diabetes	65,2%	47,2%	2,10 (1,20 – 3,67)	0,013
Tabagismo	60,7%	50,4%	1,52 (0,69 – 3,37)	0,398
PA aumentado	44,3%	61,1%	0,51 (0,32 – 0,81)	0,006
HDL diminuído	54,5%	48,4%	1,28 (0,81 – 2,01)	0,347
TG aumentados	62,1%	48,3%	1,76 (1,00 – 3,07)	0,065
Glicemia aumentada	59,0%	42,4%	1,95 (1,23 – 3,09)	0,006
Género masculino	62,1%	35,8%	2,95 (1,83 – 4,75)	<0,001
SM AHA /NHLBI	50,6%	52,2%	0,94 (0,59 – 1,48)	0,778
SM IDF	50,3%	53,2%	0,89 (0,56 – 1,42)	0,629
SM NCEP-ATP III	51,1%	51,6%	0,98 (0,62 – 1,55)	0,935

PA – Perímetro Abdominal; TG – Triglicéridos; SM – Síndrome Metabólica.

Por análise bivariada, os únicos fatores de risco convencionais que se associaram significativamente a doença coronária foram a idade, género masculino e a diabetes (Tabela 17). Pelo contrário, o IMC mostrou alguma tendência para proteção contra a doença coronária, em particular no grupo “Obeso”, embora sem atingir significado estatístico. Relativamente aos parâmetros laboratoriais, as únicas variáveis com

associação significativa foram a glicemia, os triglicéridos, o colesterol HDL e o índice HOMA, sem associação com parâmetros mais clássicos como o colesterol total e o colesterol LDL. É de salientar também que a utilização de estatinas não permitiu prever ou proteger relativamente à presença de doença coronária. Finalmente, e relativamente aos grupos metabólicos considerados para o presente estudo, tomando o grupo "Normal" como referência, apenas no grupo com diabetes o risco foi significativamente superior, nomeadamente duas vezes superior, mantendo-se essa relação mesmo após ajuste para género e idade (Tabela 18). Analisando estes grupos metabólicos separadamente por géneros, nas mulheres nenhum dos grupos permitiu prever a presença de doença coronária, enquanto no género masculino apenas a "Diabetes" foi fator predizente (OR 2,46, IC 95% 1,02 – 5,92,  $p=0,044$ ).

Para cada um dos componentes de SM, os únicos com associação a doença coronária foram a glicemia aumentada e os triglicéridos aumentados, mantendo-se essa associação igualmente, após ajuste para a idade e género (Tabela 19). Relativamente à obesidade abdominal, esta mostrou relação inversa, sendo "protetora" da presença de doença coronária.

**Tabela 17 – Análise bivariada para doença coronária significativa (regressão logística)**

	B	Wald	OR (IC 95%)	p
Idade	0,039	8,697	1,04 (1,01 – 1,07)	0,003
Gênero masculino	1,081	19,670	2,95 (1,83 – 4,75)	<0,001
Tabagismo	0,421	1,076	1,52 (0,69 – 3,37)	0,300
Dislipidemia	0,045	0,032	1,05 (0,64 – 1,71)	0,858
Diabetes	0,741	6,760	2,10 (1,20 – 3,67)	0,009
PA	-0,005	0,271	1,00 (0,98 – 1,01)	0,603
IMC	-0,052	3,487	0,95 (0,90 – 1,00)	0,062
Grupos IMC				
Normal	Ref.	-	-	-
Excesso peso	-0,110	0,129	0,90 (0,49 – 1,63)	0,720
Obesidade	-0,638	3,590	0,53 (0,27 – 1,02)	0,058
Estatina	0,200	0,720	1,22 (0,77 – 1,94)	0,396
Componentes SM				
HTA	0,225	0,466	1,25 (0,66 – 2,39)	0,495
PA	-0,683	8,226	0,51 (0,32 – 0,81)	0,004
Glicemia	0,669	8,112	1,95 (1,23 – 3,09)	0,004
Colesterol-HDL	0,244	1,110	1,28 (0,81 – 2,01)	0,291
Triglicéridos	0,563	3,890	1,76 (1,00 – 3,07)	0,049
SM AHA/NHLBI	-0,066	0,079	0,94 (0,59 – 1,48)	0,778
Número componentes SM	0,127	1,739	1,14 (0,94 – 1,37)	0,187
Grupos metabólicos				
Normal	Ref.	-	-	-
SM	-0,076	0,084	0,93 (0,55 – 1,55)	0,773
Diabetes	0,701	4,900	2,02 (1,08 – 3,75)	0,027
Laboratório				
LnGlicemia	1,582	9,465	4,86 (1,78 – 13,32)	0,002
LogColesterol total	1,407	1,473	4,08 (0,42 – 39,60)	0,225
LogColesterol-LDL	1,386	2,463	4,00 (0,71 – 22,56)	0,117
LogColesterol-HDL	-3,451	11,635	0,03 (0,004 – 0,23)	0,001
LogTriglicéridos	1,455	8,121	4,29 (1,58 – 11,66)	0,004
LogInsulina	0,451	1,603	1,57 (0,78 – 3,16)	0,206
LogHOMA	0,677	4,258	1,97 (1,04 – 3,75)	0,039

PA – Perímetro Abdominal; IMC – Índice Massa Corporal; SM – Síndrome Metabólica; HTA – Hipertensão Arterial.

**Tabela 18 – Capacidade predizente de presença de doença coronária para cada um dos grupos metabólicos de estudo considerados, ajustado para gênero e idade**

	B	Wald	OR (IC 95%)	p
Idade	0,040	8,175	1,04 (1,01 – 1,07)	0,004
Gênero masculino	1,152	20,530	3,16 (1,92 – 5,21)	<0,001
Grupos metabólicos				
Normal	Ref	-	-	-
Síndrome Metabólica	-0,042	0,022	0,96 (0,55 – 1,66)	0,881
Diabetes	0,733	4,702	2,08 (1,07 – 4,04)	0,030

$\chi^2_{HL}(3) = 2,441$ ,  $p = 0,964$ ;  $R^2_{CS} = 0,115$ ;  $R^2_N = 0,154$ ; c-statistics 0,696 (0,637 – 0,756)

**Tabela 19 – Capacidade predizente de presença de doença coronária para cada um dos componentes de Síndrome Metabólica ajustado para gênero e idade.**

	B	Wald	OR (IC 95%)	p
Idade	0,044	8,865	1,05 (1,02 – 1,08)	0,003
Gênero masculino	0,842	8,361	2,32 (1,31 – 4,11)	0,004
Hipertensão Arterial	0,125	0,122	1,13 (0,56 – 2,28)	0,727
Obesidade abdominal	-0,699	5,144	0,50 (0,27 – 0,91)	0,023
Glicemia $\geq 100$ mg/dL	0,567	4,908	1,76 (1,07 – 2,91)	0,027
Colesterol-HDL diminuído	0,410	2,336	1,51 (0,89 – 2,55)	0,126
Triglicéridos $\geq 150$ mg/dL	0,698	4,873	2,01 (1,08 – 3,74)	0,027

$\chi^2_{HL}(7) = 2,796$ ,  $p = 0,947$ ;  $R^2_{CS} = 0,142$ ;  $R^2_N = 0,189$ ; c-statistics 0,716 (0,658 – 0,773)

Por análise multivariável de regressão logística (com inclusão das variáveis significativas identificadas na análise bivariada), obtivemos como fatores predizentes independentes para doença coronária a idade, gênero masculino, os triglicéridos, e a glicemia (Tabela 20). Pelo contrário, o IMC foi fator protetor independente de doença coronária. A mesma análise efetuada com os dados laboratoriais como variáveis categóricas com os limiares definidos na definição de SM obteve igualmente como fatores predizentes independentes a idade, gênero masculino, diabetes e triglicéridos aumentados (Tabela 21).

**Tabela 20 – Fatores predizentes independentes de doença coronária significativa (dados laboratoriais como variáveis contínuas).**

	B	Wald	OR (IC 95%)	p
Idade	0,037	6,705	1,04 (1,01 – 1,07)	0,010
Sexo masculino	0,893	11,039	2,44 (1,44 – 4,14)	0,001
IMC	-0,078	5,773	0,93 (0,87 – 0,99)	0,016
LogTriglicéridos	1,321	5,397	3,75 (1,23 – 11,42)	0,020
LnGlicémia	1,277	5,230	3,59 (1,20 – 10,72)	0,022

$\chi^2_{HL}(8) = 10,798$ ,  $p = 0,213$ ;  $R^2_{CS} = 0,158$ ;  $R^2_N = 0,211$ ; c-statistics 0,74 (0,68 – 0,79)

Variáveis na análise : idade, gênero, diabetes, Índice Massa Corporal (IMC), LnGlicémia, LogColesterol-HDL, LogTriglicéridos.

**Tabela 21 – Fatores predizentes independentes de doença coronária significativa (dados laboratoriais como variáveis categóricas com os limiares da definição de Síndrome Metabólica).**

	B	Wald	OR (IC 95%)	p
Idade	0,048	10,940	1,05 (1,02 – 1,08)	0,001
Sexo masculino	0,887	9,459	2,43 (1,38 – 4,27)	0,002
Diabetes	0,762	6,239	2,14 (1,18 – 3,90)	0,012
Triglicéridos $\geq 150$ mg/dL	0,723	5,391	2,06 (1,12 – 3,80)	0,020

$\chi^2_{HL}(8) = 10,435$ ,  $p = 0,236$ ;  $R^2_{CS} = 0,137$ ;  $R^2_N = 0,183$ ;

Variáveis na análise : idade, gênero, diabetes, triglicéridos aumentados, obesidade abdominal, glicémia aumentada.

Relativamente à influência do gênero no diâmetro dos vasos coronários, verificou-se não existirem diferenças entre homens e mulheres (Tabela 22). Contudo, a presença de doença coronária, bem como a sua severidade é significativamente superior no gênero masculino. Salienta-se que o IMC é significativamente superior no gênero feminino ( $29,2 \pm 4,8$  vs.  $27,8 \pm 3,8$  Kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,005$ ).

**Tabela 22 – Características angiográficas de acordo com gênero.**

	Masculino n=177	Feminino n=123	p
Diâmetro médio da DA (mm)	2,65 ± 0,45	2,58 ± 0,42	0,131
Diâmetro médio da Cx (mm)	2,55 ± 0,62	2,52 ± 0,59	0,673
Diâmetro médio da CD (mm)	3,06 ± 0,77	2,97 ± 0,71	0,318
Diâmetro do Tronco comum (mm)	4,39 ± 0,85	4,27 ± 0,79	0,263
Diâmetro da DA proximal (mm)	3,35 ± 0,70	3,32 ± 0,70	0,668
Diâmetro da Cx proximal (mm)	3,04 ± 0,72	3,05 ± 0,73	0,990
Diâmetro da CD proximal (mm)	3,43 ± 0,83	3,32 ± 0,77	0,251
Doença coronária (%)	62,1	35,8	<0,001
Score Gensini	9,5 (5,0 – 17,8)	6,0 (3,0-10,0)	<0,001
Dominância direita (%)	70,1	68,3	0,943
Dominância esquerda (%)	15,8	17,9	0,753
Circulação Balanceada (%)	14,1	13,0	0,916

DA – Descendente Anterior; Cx – Circunflexa; CD – Coronária Direita.

Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP ou Mediana (Percentil 25 – 75)

Na análise por grupos de IMC, verifica-se aumento dos diâmetros do tronco comum e segmentos proximais das artérias descendente anterior e circunflexa com o aumento do IMC (Tabela 23). Relativamente aos diâmetros médios dos vasos (média das dimensões de todos os segmentos de cada vaso), verifica-se uma tendência crescente segundo o IMC para a descendente anterior e coronária direita. A presença de doença coronária significativa é tendencialmente superior no grupo com IMC “Normal” e inferior no grupo “Obeso”. Não se identificaram diferenças relativamente à gravidade da doença coronária.



**Tabela 23 – Características angiográficas de acordo com classe de Índice Massa Corporal.**

	Normal n=60	Excesso peso n=150	Obeso n=90	p
Diâmetro do Tronco comum (mm)*	4,16 ± 0,91	4,29 ± 0,80	4,54 ± 0,78	0,016
Diâmetro médio da DA (mm)	2,54 ± 0,42	2,61 ± 0,42	2,70 ± 0,47	0,078
Diâmetro médio da Cx (mm)	2,47 ± 0,69	2,51 ± 0,59	2,64 ± 0,58	0,178
Diâmetro médio da CD (mm)	2,89 ± 0,63	3,00 ± 0,84	3,56 ± 0,63	0,083
Diâmetro da DA proximal (mm) <sup>π</sup>	3,22 ± 0,70	3,27 ± 0,67	3,53 ± 0,73	0,008
Diâmetro da Cx proximal (mm) <sup>π</sup>	2,91 ± 0,72	3,00 ± 0,73	3,23 ± 0,68	0,012
Diâmetro da CD proximal (mm)	3,31 ± 0,66	3,33 ± 0,91	3,54 ± 0,69	0,118
Doença coronária (%)	57,4	54,7	41,6	0,084
Nº de Vasos (%) **				0,789
Doença 1 vaso	57,1	62,2	64,9	
Doença multivaso	42,9	37,8	35,1	
Score Gensini	8,0 (3,5-18,2)	7,8 (4,4-14,0)	7,5 (4,0-14,0)	0,884
Dominância direita (%)	68,9	70,0	68,5	0,968
Dominância esquerda (%)	16,4	17,3	15,7	0,948
Circulação Balanceada (%)	14,8	12,0	15,7	0,692

DA – Descendente Anterior; Cx – Circunflexa; CD – Coronária Direita.

Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP ou Mediana (Percentil 25 – 75)

\* - p&lt;0,05 (Normal vs. Obeso)

\*\* Apenas nos doentes com doença coronária significativa

π - p&lt;0,05 (Normal vs. Excesso peso e Normal vs. Obeso)

Foram identificados por análise bivariada os fatores associados com as dimensões dos vasos coronários. Os fatores associados com o diâmetro médio da artéria descendente anterior foram o perímetro abdominal, IMC e LnGlicémia. O fator associado com o diâmetro médio da artéria circunflexa foi apenas o IMC. Verificou-se associação do perímetro abdominal, do IMC, da presença de SM e do perímetro abdominal aumentado com o diâmetro médio da artéria coronária direita. O diâmetro do tronco comum associou-se ao perímetro abdominal, IMC, tabagismo e diabetes. As relações foram todas positivas, com exceção da glicémia que foi inversa. Relativamente aos diâmetros dos segmentos proximais das artérias coronárias, para a artéria descendente anterior verificou-se associação com perímetro abdominal, LnGlicémia, IMC e LogHbA1c. As associações com a artéria circunflexa verificaram-se apenas para o perímetro abdominal e IMC e para a artéria coronária direita a associação foi identificada com a idade, perímetro abdominal e ao SM. O score de Gensini associou-se ao género masculino, diabetes, LnGlicémia, LogColesterol HDL, LogColesterol total, LogColesterol LDL, LogTriglicéridos, LogHOMA e

triglicéridos aumentados. Estes fatores foram incluídos em análise multivariável de regressão linear, permitindo identificar os fatores predizentes independentes para cada um dos parâmetros angiográficos (Tabela 24).

**Tabela 24 – Fatores predizentes independentes de dimensão dos vasos coronários e score Gensini.**

Variável dependente	Variável	B	$\beta$	t	p
Diâmetro médio da DA	IMC	0,988	0,144	2,524	0,012
	LnGlicémia	-0,250	-0,143	-2,514	0,012
Diâmetro médio da CX	IMC	1,393	0,146	2,550	0,011
Diâmetro médio da CD	PA	0,012	0,200	3,516	0,001
Diâmetro do TC	IMC	2,608	0,200	3,448	0,001
	Diabetes	-0,271	-0,140	-2,423	0,016
Diâmetro da DA proximal	IMC	1,808	0,164	2,914	0,004
	LnGlicémia	-0,549	-0,197	-3,492	0,001
Diâmetro da CX proximal	IMC	2,426	0,215	3,797	<0,001
Diâmetro da CD proximal	PA	0,009	0,147	2,564	0,011
Score Gensini	Género masculino	5,891	0,175	3,045	0,003
	Diabetes	5,806	0,148	2,605	0,010
	LogColesterol	28,499	0,173	2,837	0,005
	LogColesterol-HDL	-18,404	-0,137	-2,203	0,028

DA – Descendente Anterior; CX – Circunflexa; CD – Coronária Direita; TC – Tronco Comum; IMC – Índice Massa Corporal; PA – Perímetro Abdominal. B - Coeficiente não standardizado;  $\beta$  - Coeficiente standardizado

Identificaram-se vasos de pequeno calibre (média dos 3 vasos principais  $\leq 2,5$  mm) em 75% dos doentes. Procurando identificar os fatores predizentes de vasos de pequeno diâmetro entre as diversas variáveis de SM corrigidas para género e idade, os únicos fatores identificados foram o género masculino e a presença de obesidade abdominal, contudo, em ambos os casos com relação inversa (Tabela 25).

**Tabela 25 – Fatores predizentes de vasos com diâmetros pequenos.**

	B	Wald	OR (IC 95%)	p
Género masculino	-0,784	5,940	0,46 (0,24 – 0,86)	0,015
Obesidade abdominal	-0,651	4,076	0,52 (0,28 – 0,98)	0,043

$\chi^2_{HL}(3) = 0,728$ ,  $p = 0,695$ ;  $R^2_{CS} = 0,023$ ;  $R^2_N = 0,034$

### Discussão

Não se verificou aumento da prevalência de doença coronária angiograficamente significativa em indivíduos com “Síndrome Metabólica” comparativamente com indivíduos “Normais”, mesmo quando incluídos os indivíduos diabéticos com SM no grupo “Síndrome Metabólica”, mostrando que a presença de diabetes não aumentou o risco de doença coronária nos indivíduos com SM. Apenas no grupo “Diabetes” esse valor foi significativamente superior. Também analisando separadamente por gêneros, não se encontrou qualquer associação nos três grupos metabólicos considerados. Igualmente na análise da gravidade da doença coronária pelo *score* Gensini, o grupo “Síndrome Metabólica” é sobreponível ao grupo “Normal”. Foi apenas no grupo “Diabetes” que encontramos maior prevalência de doença coronária e também maior gravidade. Na análise bivariada constatou-se igualmente que a presença de SM não permitiu prever doença coronária, tal como tínhamos verificado num estudo prévio, embora com a definição da IDF <sup>(174)</sup>. Os nossos dados foram um pouco inesperados, uma vez que estão em discrepância relativamente a estudos anteriores, que confirmam a associação de SM a risco cardiovascular. Relembramos contudo que o nosso estudo é um estudo angiográfico, fornecendo por isso outro tipo de informação comparativamente com os estudos que analisaram eventos cardiovasculares agudos. Outro resultado relevante do nosso estudo está relacionado com a importância dos componentes individuais de SM na capacidade preditiva para doença coronária. A presença de doença coronária associou-se com a idade, o género masculino, a diabetes, a glicémia e os triglicéridos aumentados. A associação da diabetes à doença coronária é um resultado esperado, uma vez que tal como outros autores, tínhamos demonstrado previamente a associação da HbA1c com doença coronária, sendo que este marcador está atualmente incluído na definição de diabetes pela ADA. Verificámos que de entre os componentes de SM, os mais importantes são a glicémia em jejum aumentada, bem como a hipertrigliceridémia, resultado este idêntico ao de anteriores estudos <sup>(175)</sup>. Pelo contrário, quer a obesidade

---

abdominal, quer o IMC têm influência “protetora” relativamente à presença de doença coronária. Esta relação é bem evidente quando analisamos a prevalência de doença coronária para cada grupo de IMC, onde verificamos uma relação decrescente com o aumento do IMC, sendo o grupo “Obeso” aquele que apresenta menor prevalência de doença coronária. Esta informação sobre a influência da obesidade na doença cardiovascular não tem sido consensual em estudos anteriores, pelo que os nossos resultados questionam mais uma vez a importância da obesidade como elemento central no desenvolvimento de alterações cardiovasculares nos indivíduos com SM.

Duas meta-análises publicadas antes de 2005 e que não incluíram a definição mais recente de SM pela AHA/NHLBI demonstraram a associação entre SM e eventos cardiovasculares, em particular no género feminino e em particular com a definição da OMS <sup>(58,59)</sup>. Esta associação manteve-se mesmo após ajuste para outros fatores de risco, o que corrobora a existência de um fenómeno de potenciação de risco e relevância epidemiológica.

Uma meta-análise mais recente, que comparou as definições de SM da NCEP-ATP III e da AHA/NHLBI e as respetivas versões modificadas, nomeadamente com a utilização do IMC em vez do perímetro abdominal na definição de obesidade, confirmou também a associação entre SM e eventos cardiovasculares <sup>(60)</sup>. Analisando em conjunto todos os estudos, independentemente da definição, a presença de SM associou-se a um aumento de duas vezes no risco de doença cardiovascular, mortalidade cardiovascular, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral e aumento de 1,5 vezes no risco de mortalidade total <sup>(60)</sup>. Assim, os doentes com SM apresentam maior risco para eventos cardiovasculares do que para mortalidade total. Os riscos são significativamente superiores nas mulheres, comparativamente com os homens, em particular no que diz respeito à mortalidade total. O risco mais elevado verificado nas mulheres poderá ser explicado pelo facto da adiposidade central ser mais frequente nas mulheres, em

particular após a menopausa, bem como pelo perfil lipídico diferente (após a menopausa, o colesterol HDL diminui e o colesterol LDL aumenta, em particular as partículas mais densas e por isso mais aterogênicas) <sup>(60)</sup>. Também a hipertrigliceridemia parece ter um efeito mais significativo no desenvolvimento de doença coronária nas mulheres comparativamente com os homens <sup>(60)</sup>. Nas mulheres, é também única a associação a síndrome do ovário poliquístico, utilização de contraceptivos orais e diabetes gestacional<sup>(60)</sup>.

Ao contrário das meta-análises referidas, na avaliação de um sub-grupo do estudo Framingham, constatou-se que a SM (pela definição NCEP-ATP III) aumentou o risco de doença cardiovascular num seguimento de 8 anos apenas no género masculino, com aumento do risco de diabetes mellitus tipo 2 em ambos os géneros <sup>(61)</sup>. Estes dados sugerem que a expressão da SM difere em função do género, podendo a definição usada ter implicações. A associação entre SM e risco de eventos cardiovasculares verificou-se não apenas em populações sem doença coronária prévia, mas também em doentes com doença coronária conhecida <sup>(62-72)</sup>.

Mesmo na ausência de diabetes mellitus, a presença de SM associou-se a aumento de risco de mortalidade cardiovascular (Risco Relativo: 1,75), enfarte miocárdio (Risco Relativo: 1,62) e acidente vascular cerebral (Risco Relativo: 1,86), não sendo contudo significativa a associação com a mortalidade total <sup>(60)</sup>. O risco cardiovascular conferido pelo SM tem pouca variação entre as definições NCEP-ATP III e a mais recente definição pela AHA/NHLBI, bem como nas definições modificadas <sup>(60)</sup>. As análises em populações diabéticas são mais raras, pelo que não foi possível na meta-análise referida tirar conclusões relativamente a esta população. Contudo, encontram-se alguns estudos realizados com diabéticos na literatura. Um deles mostrou que os eventos cardiovasculares se associam significativamente com os níveis de colesterol HDL, colesterol total, pressão arterial sistólica e género, mas não com a presença de SM definida pelos critérios NCEP-ATP III <sup>(176)</sup>. Do mesmo modo, em diabéticos chineses, a SM

pelos critérios da IDF não predizem doença coronária <sup>(177)</sup>. Outros autores mostram que a diabetes se associa a severidade de doença coronária angiográfica, não se tendo contudo detetado associação com SM, nem com triglicéridos elevados, colesterol HDL baixo ou IMC aumentado <sup>(178)</sup>.

Em Portugal, no estudo VALSIM, a SM associou-se de forma independente à presença de doença coronária (definida como angina e/ou história prévia de enfarte do miocárdio) e particularmente à presença de diabetes, confirmando a sua relevância clínica na ocorrência de doença cardiovascular em Portugal <sup>(110)</sup>. A hipertensão é o componente de SM que se associou de forma mais potente com a ocorrência de doença cardiovascular, tendo-se contudo destacado também com alguma relevância a elevação da glicémia.

Contudo, nem todos os estudos são consensuais. Com efeito, outros autores que analisaram a capacidade preditiva de SM para eventos cardiovasculares em populações com idade média, constatarem através da análise das curvas ROC, que a sua associação a algoritmos de risco tradicionais (como o Score de Framingham), não permite aumentar a capacidade preditiva <sup>(73)</sup>.

Em populações idosas, a SM não tem associação significativa com eventos vasculares, apesar da forte associação com o aparecimento de diabetes tipo 2 <sup>(179)</sup>. Assim, a utilização de critérios que definam simultaneamente o risco de doença cardiovascular e diabetes nestas populações de idosos não ajudam na predição de risco. Também os componentes individuais da definição de SM não tiveram qualquer capacidade preditiva para a ocorrência de eventos vasculares. A definição de SM não tem assim qualquer benefício na estratificação de risco cardiovascular em doentes idosos.

A discrepância entre os nossos resultados e as grandes meta-análises anteriores poderá estar relacionada com o facto de ao contrário dos trabalhos prévios, o nosso estudo ser

um estudo angiográfico e não um estudo de análise de eventos cardiovasculares. Na realidade, a associação entre SM / resistência à insulina e aterosclerose diretamente visualizada é menos clara. Este aspeto é particularmente importante, uma vez que a visualização direta da aterosclerose representa uma forma diferente de doença aterosclerótica comparativamente com eventos clínicos agudos cardiovasculares. Conforme demonstrado por dados da investigação básica, os eventos cardiovasculares são precipitados por rutura da placa aterosclerótica com subsequente obliteração trombótica do lúmen do vaso, estando assim envolvidos não só processos ateroscleróticos mas também trombóticos <sup>(180)</sup>. Os fatores de risco que condicionam progressão do processo aterosclerótico não são idênticos aos fatores de risco para trombose. O enfarte do miocárdio é o último estadio no desenvolvimento da doença coronária aterosclerótica e fatores trombogénicos determinam a ocorrência de enfarte. A angiografia coronária avalia preferencialmente a aterosclerose. Por isso, para avaliar a aterogenicidade dos fatores de risco, é muito importante avaliar a sua associação com aterosclerose coronária angiográfica e não apenas com os eventos agudos. O estado inflamatório e pró-trombótico induzido pela SM pode assim estar mais associado aos eventos cardiovasculares decorrentes da instabilização da placa aterosclerótica (que frequentemente não chega a apresentar-se como angiograficamente significativa) e não ao processo aterosclerótico propriamente dito. Um estudo com ecografia intracoronária mostrou que nos indivíduos com SM existe uma alta prevalência de placas com elevado conteúdo lipídico, mais instáveis, sendo a SM fator predizente independente deste tipo de placas <sup>(181)</sup>. As placas vulneráveis são geralmente caracterizadas por uma fina camada fibrosa que reveste um núcleo lipídico de grandes dimensões com macrófagos ativados. Outro trabalho com recurso ao mesmo tipo de tecnologia sugere que a presença de remodelagem vascular positiva e regiões hipoeóicas correspondentes a tecido rico em lípidos nas placas coronárias estão associadas a eventos coronários agudos <sup>(182)</sup>. Em outra análise ecográfica, quer a obesidade abdominal quer o colesterol HDL baixo, ambos característicos de SM, são fatores chave para a rutura de placas coronárias vulneráveis,

---

mostrando assim que a SM provavelmente se associa mais a eventos coronários do que à doença aterosclerótica propriamente dita <sup>(123)</sup>. Pelo contrário, as estatinas correlacionaram-se negativamente com placas lipídicas, confirmando o benefício desta terapêutica na estabilização da placa. Na nossa população, a utilização de estatinas não se associou à presença ou ausência de doença coronária angiograficamente significativa. Por outro lado, atendendo ao desenho transversal do nosso estudo, não foi possível avaliar o fator temporal, que permitiria analisar a causalidade e determinar efetivamente do risco.

Um estudo que considerou a definição de SM pela NCEP-ATP III identificou como fatores preditivos individuais de doença coronária angiograficamente significativa (estenoses  $\geq 70\%$ ) o colesterol HDL baixo e a glicémia elevada, mas não os triglicéridos, pressão arterial ou o IMC <sup>(51)</sup>. Num modelo multivariável que incluiu SM e os seus componentes, a glicémia elevada e o colesterol HDL baixo mas não a presença de SM ou outros componentes foram os fatores predizentes independentes de doença coronária. Nesse trabalho, o diagnóstico de SM associou-se à presença de doença coronária angiográfica (Não ajustado: OR 1,23, IC 95% 1,06 – 1,43), mantendo-se significativo apenas quando ajustado para outras variáveis que não os componentes individuais de SM (OR 1,30, IC 95% 1,10 – 1,55) e a sua capacidade preditiva primária foi obtida inteiramente pela glicémia elevada e colesterol HDL baixo, pelo que estes fatores merecem uma particular atenção na avaliação de risco e prevenção. Por outro lado, quando existe doença coronária estabelecida, a glicémia elevada mas não a presença de SM *per se* ou dos outros componentes de SM permite predizer risco de morte ou enfarte no seguimento <sup>(51)</sup>. Com efeito, a diabetes associa-se mais a severidade e extensão da doença coronária do que a SM <sup>(183)</sup>. Outra análise angiográfica muito recente efetuada na Turquia, de menor dimensão, em doentes com suspeita de doença coronária e submetidos à primeira coronariografia, os que apresentavam SM tinham scores de Gensini mais elevados, portanto doença coronária mais grave, em particular com a definição da OMS e da IDF,

---



comparativamente com a da NCEP-ATP III <sup>(184)</sup>. Estes resultados mostram que a definição utilizada poderá ter implicações significativas, o que pode explicar os nossos resultados, uma vez que utilizámos a definição da AHA/NHLBI, que é uma modificação da definição da NCEP-ATP III. Nesse mesmo estudo foi também verificado que a relevância de associação entre SM e severidade de lesões coronárias é mais evidente em não diabéticos <sup>(184)</sup>. Nos diabéticos, a presença de SM não se associou a lesões coronárias mais severas.

Outro aspeto está relacionado com a importante questão de que o potencial patogénico da SM não vá para além dos seus componentes individuais. Com efeito, alguns autores mostraram que a prevalência de doença coronária em doentes com SM não é superior ao explicado pelos componentes individuais <sup>(84,85)</sup>. Num trabalho, a mortalidade cardiovascular associada a SM foi semelhante ao risco associado a elevação da glicémia e hipertensão sistémica isoladamente <sup>(80)</sup>. Numa análise de sete ensaios clínicos, a presença de SM pela definição NCEP não foi fator predizente independente de progressão da placa aterosclerótica após ajuste para os seus componentes individuais <sup>(83)</sup>. Em Espanha, no estudo MESYAS (onde houve um predomínio de indivíduos do género masculino), o risco de doença cardiovascular é variável consoante o componente analisado <sup>(175)</sup>. O risco associado a SM é plenamente explicado pelos seus componentes considerados individualmente. A hipertrigliceridémia foi o componente que conferiu maior risco. Pelo contrário, a obesidade (avaliada pelo IMC) não foi um fator independente de risco para doença cardiovascular, parecendo mesmo ser protetor, dados estes sobreponíveis aos que obtivemos na nossa população. A sobrecarga cardiovascular associada à obesidade parece assim ser condicionada principalmente pelo aparecimento de outros fatores de risco metabólicos como a hiperglicémia, dislipidémia aterogénica e a hipertensão. Tendo em conta que a SM resulta de uma agregação de pelo menos três fatores de risco, temos como consequência a existência de uma grande heterogeneidade de risco entre os doentes com SM dependente dos critérios utilizados para o diagnóstico.

Na presença de obesidade, é necessária a presença de apenas outros dois fatores de risco. Contudo, na ausência de obesidade, são necessários outros três componentes que apresentam um risco cardiovascular muito mais significativo. Assim, o tipo de componentes agregados poderá ser importante para o desenvolvimento de doença coronária, em particular se estiverem envolvidos em simultâneo a elevação da glicémia e dos triglicéridos. A literatura não tem contudo um número suficiente de estudos que permitam tirar conclusões relativamente à questão sobre se o risco associado a SM excede a soma dos riscos dos seus componentes individuais. Contudo, a maioria dos estudos indica que a SM prediz eventos cardiovasculares e/ou diabetes independentemente dos restantes fatores de risco convencionais. Apesar destas questões levantadas, a identificação das situações de SM permite identificar os indivíduos que beneficiam de uma estratégia mais agressiva de controlo dos fatores de risco individuais e modificação de estilos de vida. Quando se deteta um componente de SM, devem ser pesquisados sistematicamente os restantes pela frequência da agregação de fatores. Para além disso, a SM identifica risco vascular residual adicional importante, principalmente em associação com resistência à insulina e dislipidémia aterogénica, podendo assim ser um contributo adicional na estimativa de risco cardiovascular global para além da idade, elevação do colesterol LDL e outros fatores de risco convencionais.

A questão da influência da obesidade no risco cardiovascular é realmente controversa, permanecendo em debate o mecanismo fisiopatológico que contribui para o aumento do risco cardiovascular. Está descrita a existência de um fenótipo de obesos metabolicamente benignos, definidos como indivíduos que preenchem os critérios de obesidade clínica pelo IMC ou pelo perímetro abdominal mas que não apresentam a sobrecarga de fatores de risco cardiometabólicos associados à obesidade, comparativamente com o fenótipo obeso de risco <sup>(185)</sup>. Estudos longitudinais encontraram uma incidência de eventos cardiovasculares idêntica entre obesos metabolicamente benignos (definidos pela ausência de síndrome metabólico e diabetes) e indivíduos com

---

peso normal, em contraste com o elevado risco cardiovascular em indivíduos obesos de alto risco, contribuindo para a controvérsia sobre o papel da obesidade <sup>(185)</sup>. As definições iniciais enfatizavam o papel independente da resistência à insulina como componente subjacente, sendo que esta progredia para hiperinsulinemia e hiperglicemia, estimulando vasoconstrição periférica, retenção de sódio, produção hepática de VLDL (conduzindo a hipertrigliceridemia, redução do colesterol HDL, elevação da apolipoproteína B e do colesterol LDL), com consequente aterosclerose <sup>(16,186)</sup>. Estas perturbações conduzem a estados pró-trombóticos e pró-inflamatórios <sup>(186,187)</sup>. Outras definições mais recentes de SM enfatizam a obesidade abdominal como componente subjacente <sup>(15,18,20)</sup>. Os adipócitos segregam mediadores, entre os quais o FNT- $\alpha$ , leptina, entre outros, que conduzem à resistência à insulina, sendo a obesidade central também responsável pelo desenvolvimento da hipertensão arterial e dislipidemia. Os níveis aumentados de leptina induzem múltiplos efeitos cardiovasculares, quer direta, quer indiretamente, enquanto a redução de adiponectina conduz a progressão aterosclerótica acelerada <sup>(79,188)</sup>. Diversos autores encontraram associação entre os níveis de leptina circulantes e a resistência à insulina, bem como com marcadores inflamatórios, sugerindo que a leptina é um fator de risco para doença cardiovascular <sup>(189,190)</sup>. Pelo contrário, foi recentemente reportada ausência de associação entre adiponectina e doença coronária <sup>(191)</sup>. Para esclarecer estas questões, foi publicado muito recentemente um estudo que demonstra que os níveis séricos de leptina se correlacionam positivamente com SM (e sem relação com doença cardiovascular), enquanto os níveis de adiponectina se associam negativamente quer com a SM quer com a doença cardiovascular, particularmente em doentes com múltiplos fatores de risco <sup>(22)</sup>. Esta ausência de relação entre a leptina e doença cardiovascular contribui para reforçar a opinião de alguns autores que põem em causa o papel da obesidade no risco cardiovascular. Uma análise dos dados de três grandes estudos (*Framingham Offspring Study*, *Atherosclerosis Risk In Communities* e *Cardiovascular Health Study*) mostrou que a presença de componentes de SM, de SM propriamente dito ou de diabetes associa-se a um aumento de 2 a 5 vezes do risco de eventos coronários

ou acidente vascular cerebral num seguimento médio de 8 anos, mesmo tendo em conta a obesidade abdominal <sup>(192)</sup>, sugerindo que a presença de anomalias metabólicas é um fator predizente substancialmente mais forte do que a obesidade abdominal na incidência de eventos cardiovasculares. Apesar de a obesidade abdominal e do tamanho corporal serem ferramentas clínicas úteis na identificação de indivíduos com prováveis alterações metabólicas, a SM e em particular a diabetes são indicadores de prognóstico de risco cardiovascular consideravelmente mais importantes.

Globalmente, a obesidade está estabelecida como um fator de risco para doença e mortalidade cardiovascular com base em diversos estudos epidemiológicos <sup>(193-195)</sup>. Contudo, estudos em populações com doença cardiovascular estabelecida ou múltiplos fatores de risco mostram que os grupos com excesso de peso e obesos apresentam menor morbilidade e mortalidade comparativamente com os indivíduos com IMC normal <sup>(196-198)</sup>. Constatámos a mesma relação numa população portuguesa com síndrome coronária aguda <sup>(199)</sup>. Esta redução do risco de eventos cardiovasculares com o aumento do IMC foi designada por “paradoxo da obesidade”, sugerindo um efeito “protetor” associado à obesidade em indivíduos com doença cardiovascular. Constatámos um efeito semelhante na nossa população relativamente à associação com doença coronária angiograficamente significativa. Tal como nós, outros trabalhos recentes estão de acordo com estes resultados, constatando a presença de uma menor carga e severidade da doença coronária no grupo com excesso de peso e obesidade <sup>(200)</sup>. Este efeito é frequentemente explicado pelo enviesamento causado pelas diferentes características basais, uma vez que estes indivíduos são habitualmente mais jovens <sup>(198,200,201)</sup>. Contudo, na nossa população os indivíduos obesos têm idade sobreponível à dos restantes grupos. Foi também efetuado ajuste multivariável para a idade. Outra explicação que tem também sido sugerida para este paradoxo é a da presença de outras comorbilidades nos indivíduos com IMC baixo ou muito elevado, pelo que contribuiria para que o grupo com excesso de peso fosse mais saudável e explicaria assim o melhor prognóstico deste

---

grupo na análise dos doentes com síndromes coronárias agudas referido anteriormente <sup>(198)</sup>. O próprio fenótipo obeso pode condicionar uma procura mais precoce de tratamento médico. Relativamente à referenciação para angiografia, como já referido, a questão da idade não parece ser relevante, uma vez que na nossa população esta é sobreponível nos três grupos. Contudo, outro tipo de medidas terapêuticas de prevenção primária farmacológica podem ter sido iniciadas mais precocemente na nossa população de obesos, facto esse que não foi possível analisar, uma vez que não foi efetuado registo da duração da terapêutica.

Têm sido contudo descritas mais recentemente explicações fisiopatológicas para este paradoxo <sup>(202,203)</sup>. Está documentado que o perfil hemodinâmico da hipertensão nos obesos se caracteriza por um débito cardíaco aumentado, expansão do volume plasmático e resistências vasculares sistémicas baixas <sup>(204)</sup>. Uma vez que as resistências sistémicas refletem a severidade da doença cardiovascular hipertensiva, os valores mais baixos registados na obesidade podem traduzir menor doença cardiovascular. Por outro lado, o tecido adiposo produz recetores solúveis de FNT- $\alpha$ , que se pensa neutralizar os efeitos deletérios do FNT- $\alpha$  <sup>(205)</sup>. Por último, tem sido questionado se o IMC será a medição ideal para avaliação de risco associado à obesidade. Com efeito, o IMC não tem poder discriminativo para diferenciar entre massa gorda e massa não gorda <sup>(206)</sup>. Para além disso, outros estudos têm mostrado que os efeitos adversos da obesidade estão mais relacionados com a localização do que com a quantidade total de gordura corporal. O perímetro abdominal tem sido sugerido como uma medição alternativa pela sua correlação com a gordura abdominal. Não permite contudo uma adequada diferenciação da gordura visceral da gordura sub-cutânea, sendo que é habitualmente a primeira que se acompanha de hipertrigliceridémia e eventos cardiovasculares adversos <sup>(207)</sup>. A associação de obesidade abdominal com hipertrigliceridémia tem mesmo sido sugerida por alguns autores como marcador de deposição ectópica de lípidos no fígado, músculo, coração, entre outras localizações <sup>(208)</sup>. Esta questão da localização da obesidade é

---

particularmente importante e tem sido cada vez mais valorizada, fornecendo uma explicação para o paradoxo descrito <sup>(207,209)</sup>. O tecido adiposo tem possibilidade de expansão, com remoção dos triglicéridos das partículas de VLDL. O armazenamento inicia-se no tecido adiposo sub-cutâneo, sendo a capacidade de armazenamento diferente consoante os indivíduos e os géneros, sendo mais elevada no género feminino <sup>(210)</sup>. Quando se atinge o limite de expansão, o armazenamento passa a efetuar-se no tecido adiposo visceral, causando falência da função do tecido adiposo no armazenamento lipídico e controlo dos níveis lipídicos sanguíneos. Nesta fase, a conversão das VLDL diminui, com menor captação de ácidos gordos livres para o tecido adiposo. Aumentam assim as concentrações de triglicéridos. Os ácidos gordos livres são desviados para outros tecidos “ectópicos”, causando efeitos deletérios lipotóxicos locais <sup>(210)</sup>. Assim, a expansão do adipócito sub-cutâneo pela acumulação de triglicéridos é relativamente benigna, aliviando a lipotoxicidade periférica. Nesta fase inicial, a infiltração do tecido adiposo por macrófagos com subsequente ativação das diversas alterações inflamatórias é ainda reduzida <sup>(211)</sup>. A própria adiponectina melhora o perfil metabólico pela promoção da expansão do tecido adiposo sub-cutâneo e menor infiltração inflamatória. Ao atingir a capacidade de expansão, aumenta então a infiltração por macrófagos <sup>(211)</sup>. Daí a diferenciação que alguns autores fazem ao designar por “gordura saudável” aquela que produz adiponectina, é expansível e apresenta pouca infiltração macrofágica e a “gordura não saudável” como altamente infiltrada por macrófagos, com função limitada de armazenamento de triglicéridos e com aumento dos ácidos gordos livres <sup>(211)</sup>. Também a sensibilidade à insulina parece ser maior nos adipócitos sub-cutâneos comparativamente com os viscerais <sup>(209)</sup>.

A ausência de associação entre o colesterol total e o colesterol LDL com doença coronária poderá ser explicado pela elevada taxa de utilização de terapêutica hipolipemiente na nossa população, explicando assim os seus níveis relativamente baixos. Quase 75% da população de estudo apresenta um colesterol LDL < 130 mg/dL.

Num estudo muito recente, foi demonstrado que em doentes com níveis baixos de colesterol LDL (definido como  $< 130$  mg/dL), as frações lipídicas com maior impacto nos eventos cardiovasculares são o colesterol HDL e os triglicéridos, tal como demonstrado com os nossos resultados, embora na nossa população os triglicéridos percam impacto após ajuste multivariável <sup>(212)</sup>.

Na nossa população não se confirmou a associação entre género e dimensões dos vasos coronários. Pelo contrário, a associação ao IMC foi muito significativa. Contudo, quando analisada a presença de vasos de pequeno calibre ( $< 2,5$  mm), o género masculino mostrou relação inversa relativamente a vasos de pequeno calibre tal como a presença de obesidade abdominal. Da análise dos fatores predizentes da dimensão dos vasos coronários, verificámos que as variáveis antropométricas são as que estão mais consistentemente associadas de forma independente, bem como a glicémia. Por outro lado, relativamente aos predizentes de gravidade de doença coronária pelo score de Gensini, aqui a relação é mais significativa com o género bem como com as variáveis metabólicas, nomeadamente o perfil lipídico e glicídico, incluindo a presença de diabetes, tal como obtido em estudos anteriores, salientando assim o papel importante da diabetes no desenvolvimento de doença coronária aterosclerótica <sup>(183)</sup>.

Estudos prévios que analisaram a influência do género nas dimensões coronárias mostraram que as mulheres têm coronárias com menores dimensões, mantendo-se esta diferença mesmo após ajuste para tamanho corporal, o que sugere um efeito intrínseco do género nas dimensões coronárias <sup>(213)</sup>. Um outro trabalho analisou igualmente a relação entre género e tamanho das coronárias e confirmou que o género é um fator predizente independente forte de tamanho das coronárias mesmo tendo em conta o tamanho corporal <sup>(214)</sup>. O mesmo se verificou num interessante estudo com ecografia intracoronária seriada em doentes submetidos a transplantação cardíaca <sup>(215)</sup>. Esta avaliação mostrou que os vasos coronários do coração transplantado feminino num recetor masculino sofrem

---

um alargamento. Estes achados não foram também explicados pela superfície corporal e suportam uma ligação entre o género do recetor e dimensão coronária, possivelmente mediado por mecanismos hormonais. Os nossos resultados são de certo modo discrepantes, embora os vasos com pequeno calibre sejam mais frequentes no género feminino. Diferenças populacionais poderiam eventualmente justificar os resultados. Um estudo realizado no Reino Unido comparou o tamanho das artérias coronárias em indivíduos asiáticos comparativamente com caucasianos, confirmando a suspeita de que os asiáticos apresentam coronárias de menores dimensões <sup>(216)</sup>. Contudo, após ajuste para a área superfície corporal a diferença verificada nas dimensões coronárias não se confirmou, mostrando a importância do tamanho corporal nas dimensões dos vasos. Outro estudo mais recente veio comprovar este facto, analisando indivíduos asiáticos e caucasianos com idênticas características demográficas e clínicas (incluindo IMC) e constataram que o tamanho proximal das coronárias bem como a gravidade da doença coronária era similar <sup>(217)</sup>. Assim, estes estudos sugerem que a questão étnica não parece ter relação com o tamanho das coronárias, sendo os parâmetros antropométricos, nomeadamente o IMC mais importante, tal como constatámos. Esta associação directa entre IMC e diâmetro dos vasos poderá também explicar os nossos resultados. Assim, em doentes com IMC elevado (dada a maior dimensão do vaso), para se obter uma estenose de 50% a placa aterosclerótica necessita de ser mais espessa comparativamente com indivíduos com IMC mais baixo.

Relativamente aos dados da extensão e severidade da doença coronária, os nossos dados foram idênticos aos obtidos no registo CASS, os quais após análise multivariável, verificaram que a extensão e severidade da doença coronária eram previstas independentemente por uma história de diabetes, sendo contudo a associação relativamente modesta <sup>(218)</sup>. Uma meta-análise recente de estudos com ecografia intracoronária para avaliação de terapêuticas medicamentosas na progressão das placas de ateroma em doentes com doença coronária estabelecida, mostrou que a presença de

---



diabetes se associou a uma maior carga e progressão de aterosclerose coronária, apesar da presença de menos fatores de risco cardiovascular agregados, comparativamente com a presença de SM <sup>(219)</sup>. Estes achados comprovam a importância da diabetes e o seu impacto no processo aterosclerótico que decorre na parede arterial reforçando o conceito de aterogenicidade da diabetes, nomeadamente através de efeitos deletérios proaterogénicos pela glicação, inflamação e stress oxidativo. A diabetes acompanhou-se também de constrição vascular e menores volumes de lúmen, com carga ateromatosa mais extensa comparativamente com a SM, demonstrando a existência de diferenças claras entre estas duas entidades na maneira como a parede arterial responde à acumulação de placa pela remodelagem vascular. Nos doentes com SM, para uma mesma carga aterosclerótica, o lúmen vascular é maior, mesmo comparativamente com indivíduos sem SM e sem diabetes. Este trabalho veio complementar outros que demonstraram que o risco clínico cardiovascular da diabetes excede o da SM <sup>(220)</sup>. Outro estudo mostrou que as mulheres diabéticas têm doença coronária angiográfica mais grave comparativamente com as não diabéticas <sup>(178)</sup>. Não encontrou igualmente associação entre os *scores* de gravidade angiográfica e SM. Em análise multivariável, os triglicéridos elevados e o colesterol HDL baixo foram fatores predizentes de doença coronária angiograficamente significativa. No nosso trabalho também se encontrou uma relação direta entre diabetes e doença coronária, sem relação com SM. Confirmámos também o importante impacto dos triglicéridos como fator predizente de doença coronária. Um grupo finlandês efetuou um estudo angiográfico em doentes diabéticos de tipo 2 e constatou que não existe diferença no que diz respeito à severidade (pelo *score* Gensini) e extensão de doença coronária comparativamente com indivíduos não diabéticos, embora estes resultados não se possam generalizar à população geral, apenas se podendo aplicar a indivíduos sintomáticos e com indicação para realização de coronariografia <sup>(221)</sup>. O mesmo grupo analisou também indivíduos com diabetes de tipo 1 e neste grupo confirmou-se a presença de doença coronária mais severa e extensa comparativamente com indivíduos não diabéticos <sup>(222)</sup>. Estes achados foram explicados pelo facto de os doentes com

---

diabetes de tipo 1 terem uma mortalidade por doença coronária mais precoce (próximo dos 30 anos). Contudo, sendo esta população diferente da portuguesa, estes resultados não se devem generalizar, sendo o registo CASS mais representativo relativamente a diferenças populacionais.

## **GRUPOS METABÓLICOS E DOENÇA CAROTÍDEA**

---



## Resultados

Apenas quatro doentes apresentaram estenoses carotídeas hemodinamicamente significativas (estenoses superiores a 70%). Contudo, em 25,7% dos doentes foram detetadas placas ateroscleróticas na árvore carotídea extracraniana. Em nenhum dos doentes foi detetada doença significativa das artérias vertebrais. A média da EIMc primitiva foi  $0,88 \pm 0,33$  mm. Considerando um valor significativamente aumentado da EIM  $\geq 1,5$  mm da carótida primitiva, apenas 8,4% dos doentes apresentaram espessura aumentada.

Verificou-se aumento da EIMc e da prevalência de placas ateroscleróticas de acordo com o aumento da idade, sendo também mais elevadas no género masculino (Tabelas 26 e 27). Na população estudada, o percentil 75 para o género masculino foi 1,10 mm e 0,90 mm para o género feminino. A EIMc foi sempre superior no género masculino, quer no grupo etário < 65 anos ( $0,87 \pm 0,35$  mm vs.  $0,76 \pm 0,29$  mm,  $p=0,037$ ), quer no grupo etário acima ou igual a 65 anos ( $1,00 \pm 0,33$  mm vs.  $0,87 \pm 0,35$  mm,  $p=0,009$ ).

**Tabela 26 – Alterações carotídeas de acordo com grupo etário**

	<50 anos n=25	50-64 anos n=124	65-74 anos n=107	$\geq 75$ anos n=44	p
EIMc (mm)	$0,72 \pm 0,15$	$0,85 \pm 0,35$	$0,93 \pm 0,34$	$0,98 \pm 0,26$	0,003
Placas carotídeas (%)	4,0	21,0	30,8	38,6	0,005

EIMc - Espessura íntima - média carotídea

Variáveis Contínuas apresentadas como Média  $\pm$  DP

**Tabela 27 – Alterações carotídeas de acordo com o género**

	Masculino n=177	Feminino n=123	p
EIMc (mm)	$0,94 \pm 0,35$	$0,81 \pm 0,29$	0,001
Placas carotídeas (%)	32,2	16,3	0,003

EIMc - Espessura íntima - média carotídea

Variáveis Contínuas apresentadas como Média  $\pm$  DP

Na análise da prevalência de doença carotídea em cada um dos grupos metabólicos considerados, a prevalência de placas ateroscleróticas nas carótidas primitivas ou nos principais ramos foi de 21,8% no grupo “Normal”, 19,8% no grupo “Síndrome Metabólica” e 26,1% no grupo “Diabetes” ( $p=0,605$ ). Relativamente à EIMc esta foi de  $0,85 \pm 0,34$  mm,  $0,88 \pm 0,31$  mm e  $0,97 \pm 0,34$  mm ( $p=0,007$ ) para os sub-grupos considerados, com diferenças significativas entre o grupo “Normal” e “Diabetes” ( $p=0,002$ ) e entre o grupo com “Síndrome Metabólica” e “Diabetes” ( $p=0,025$ ). Não existe diferença estatisticamente significativa entre “Normal” e “Síndrome Metabólica” ( $p=0,223$ ). Quando incluímos os indivíduos diabéticos com SM no grupo “Síndrome Metabólico”, e comparamos com um grupo de diabéticos sem SM, a EIMc obtida foi  $0,85 \pm 0,34$  mm,  $0,90 \pm 0,33$  mm e  $0,96 \pm 0,25$  mm respetivamente, para os três grupos considerados ( $p=0,027$ ). Existe diferença estatisticamente significativa entre os grupos “Normal” e “Diabetes” ( $p=0,016$ ), tendência para ser significativo entre “Normal” e “Síndrome Metabólico” ( $p=0,055$ ) sendo sobreponível entre “Síndrome Metabólico” e “Diabetes” ( $p=0,159$ ).

Analisando a relação da EIMc com os grupos de IMC, não se verificou qualquer diferença ( $0,89 \pm 0,31$  vs.  $0,86 \pm 0,34$  vs.  $0,93 \pm 0,33$  mm, respetivamente, para os grupos com IMC normal, excesso de peso e obeso,  $p=0,288$ ). Efetuou-se também avaliação da EIMc de acordo com a presença ou ausência dos diversos fatores de risco cardiovascular (Tabela 28). Registaram-se valores aumentados de EIMc na presença de hipertensão arterial, diabetes e no género masculino, com uma tendência, embora não significativa, para aumento na presença de colesterol HDL diminuído.

**Tabela 28 – EIMc para cada fator de risco cardiovascular.**

Factor de risco	Presente	Ausente	p
Hipertensão	0,90 ± 0,34	0,78 ± 0,26	0,026
Diabetes	0,97 ± 0,33	0,86 ± 0,32	0,017
Tabagismo	0,93 ± 0,27	0,88 ± 0,33	0,446
PA aumentado	0,87 ± 0,29	0,91 ± 0,38	0,296
HDL diminuído	0,92 ± 0,36	0,85 ± 0,29	0,058
TG aumentados	0,93 ± 0,36	0,88 ± 0,32	0,260
Glicémia aumentada	0,91 ± 0,33	0,86 ± 0,32	0,122
Género masculino	0,94 ± 0,35	0,81 ± 0,29	0,001

PA - Perímetro Abdominal; TG - Triglicéridos

Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP

Relativamente à presença de SM, esta não se associou a aumentos da EIMc para qualquer das definições consideradas, embora no género masculino, a EIMc tenha sido tendencialmente superior na presença de SM pelas definições da AHA/NHLBI e da NCEP-ATP III (Tabela 29). No que diz respeito à presença de placas ateroscleróticas, estas foram igualmente sobreponíveis na presença ou ausência de SM e também quando comparado por género, exceto no género masculino com a definição da NCEP-ATP III, onde é mais frequente, apresentando também uma ligeira tendência para ser mais prevalente nos doentes com SM segundo a definição da IDF.

**Tabela 29 - Espessura íntima-média carotídea (EIMc) e Placas Carotídeas por género e por definição de Síndrome Metabólica**

	Total	NCEP-ATP III			IDF			AHA		
		Sim n=139	Não n=161	p	Sim n=189	Não n=111	p	Sim n=166	Não n=134	p
Total										
EIMc (mm)	0,89±0,33	0,91±0,34	0,87±0,32	0,245	0,89±0,35	0,88±0,30	0,897	0,90±0,33	0,87±0,33	0,331
Placas carotídeas (%)	25,7	29,5	22,4	0,201	28,6	20,7	0,172	27,7	23,1	0,442
Homens										
EIMc (mm)	0,94±0,35	1,00±0,39	0,90±0,31	0,088	0,95±0,38	0,92±0,30	0,596	0,99±0,36	0,90±0,33	0,077
Placas carotídeas (%)	32,2	42,2	26,5	0,049	38,0	24,7	0,086	37,3	27,7	0,224
Mulheres										
EIMc (mm)	0,81±0,29	0,84±0,27	0,78±0,31	0,260	0,82±0,29	0,80±0,28	0,692	0,82±0,28	0,80±0,32	0,713
Placas carotídeas (%)	16,3	18,7	12,5	0,513	18,0	11,8	0,574	18,1	12,5	0,600

Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP

A EIMc correlacionou-se positivamente e significativamente com a idade, os triglicéridos, a glicémia, a insulinémia e o índice HOMA e correlacionou-se inversamente com o colesterol HDL (Tabela 30) (Figura 8). Não se verificou correlação com os restantes componentes lipídicos. Para as variáveis categóricas, obteve-se correlação positiva com o género masculino, hipertensão arterial, diabetes e número de componentes de SM, não se tendo associado com a presença de SM (Tabela 31). Apesar de haver associação com o número de componentes de SM, analisando o gráfico de valores de EIMc para o número de componentes de SM, não é possível estabelecer uma relação clara, sendo contudo este valor mais baixo nos indivíduos sem nenhum componente de SM (Figura 9). No seu conjunto, os fatores de risco convencionais para doença coronária (idade, género masculino, tabagismo, hipertensão arterial, diabetes e hipercolesterolemia) apenas explicam 11,4% da variância da EIMc.

**Tabela 30 – Correlação de Pearson entre EIMc e as diversas variáveis contínuas.**

	R	R <sup>2</sup>	p
Idade	0,229	0,052	<0,001
Perímetro abdominal	0,057	0,003	0,328
IMC	0,053	0,003	0,360
LnGlicémia	0,145	0,021	0,012
LogTriglicéridos	0,128	0,016	0,027
LogColesterol-HDL	-0,219	0,048	<0,001
LogColesterol-LDL	0,007	0,000	0,907
LogColesterol não-HDL	0,032	0,001	0,585
LogColesterol total	0,044	0,002	0,452
LogInsulinémia	0,172	0,030	0,003
LogHOMA	0,198	0,039	0,001

IMC – Índice Massa Corporal.



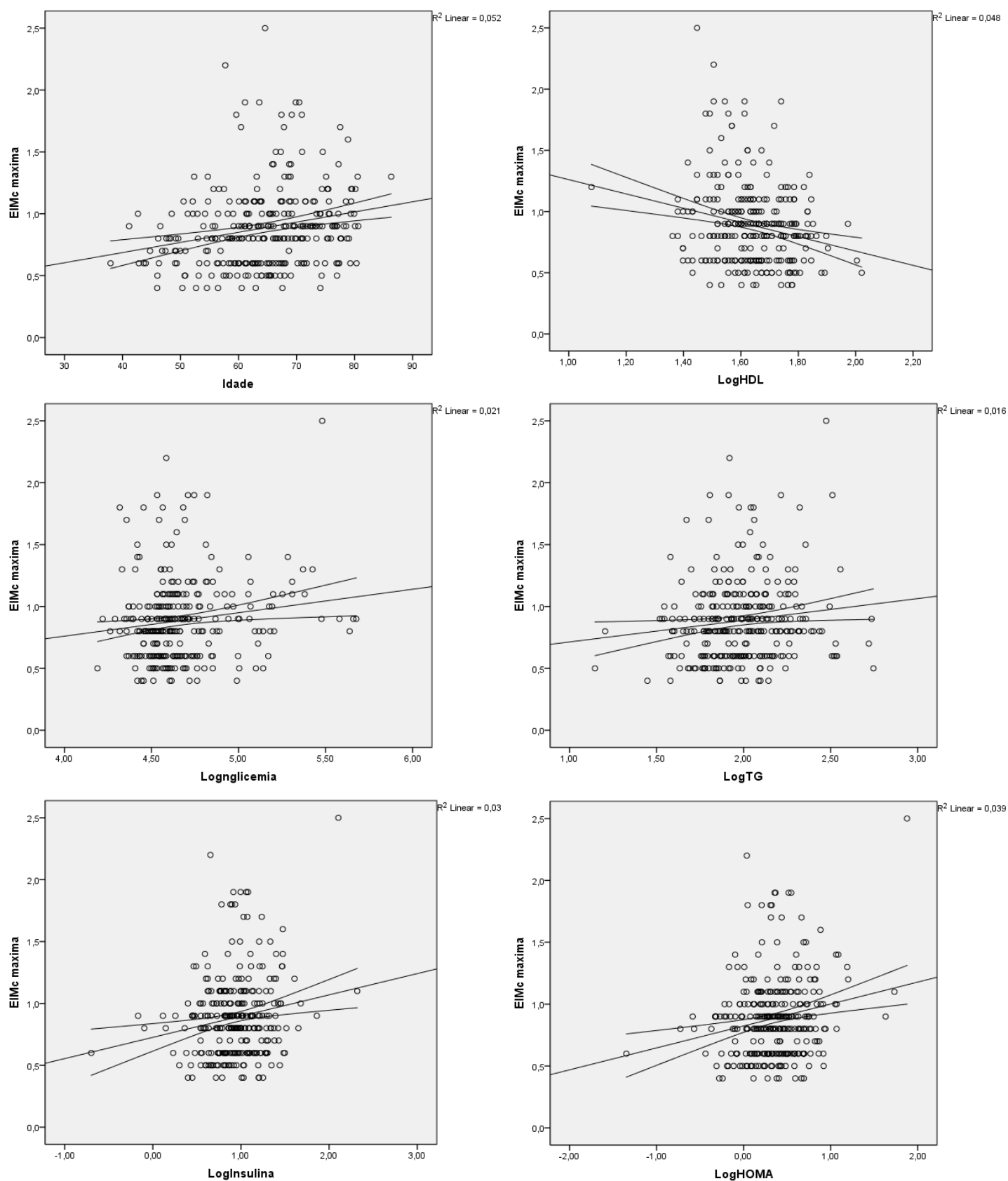
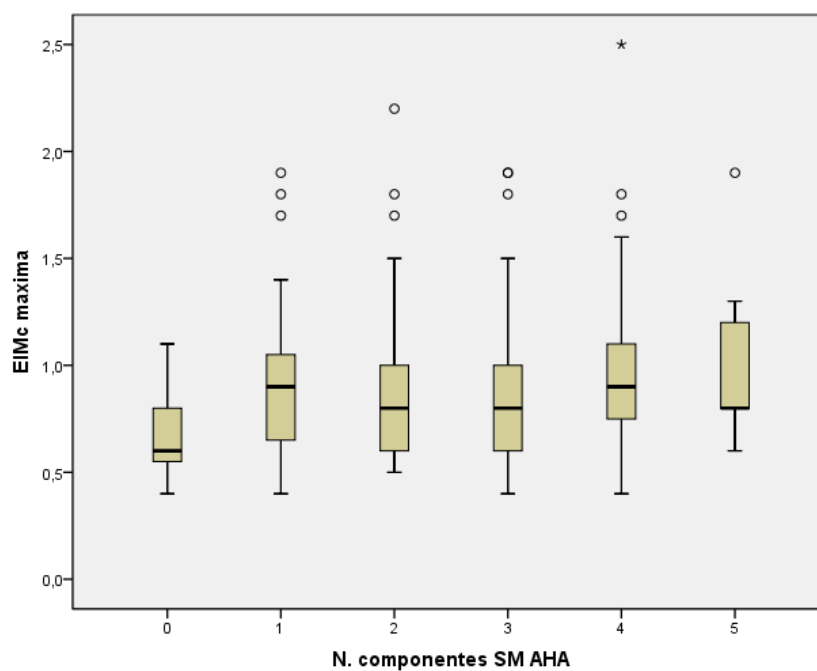


Figura 8 – Correlações bivariadas significativas entre EIMc e variáveis contínuas.

**Tabela 31 – Regressão linear simples para EIMc com variáveis categóricas.**

	B	$\beta$	t	p
Gênero masculino	0,124	0,186	3,266	0,001
Tabagismo	0,050	0,044	0,763	0,446
Dislipidemia	-0,047	-0,066	-1,140	0,255
Diabetes	0,107	0,138	2,397	0,017
Estatina	0,031	0,046	0,803	0,423
SM AHA/NHLBI	0,037	0,056	0,974	0,331
Componentes SM				
HTA	0,121	0,129	2,241	0,026
PA	-0,040	-0,060	-1,046	0,296
Glicemia elevada	0,059	0,089	1,551	0,122
Triglicéridos elevados	0,052	0,065	1,128	0,260
Colesterol-HDL baixo	0,072	0,109	1,901	0,058
Número componentes SM	0,032	0,118	2,043	0,042
SM IDF	0,005	0,008	0,130	0,897
SM NCEP-ATP III	0,044	0,067	1,166	0,245

SM - Síndrome Metabólica; HTA - Hipertensão Arterial; PA - Perímetro Abdominal

B - Coeficiente não standardizado;  $\beta$  – Coeficiente standardizado**Figura 9 – EIMc de acordo com número de componentes de SM.**

Após análise de regressão linear multivariável, os fatores predizentes independentes de EIMc identificados foram a idade, o género masculino, a insulinémia (relação directa) e o colesterol HDL (relação inversa) (Tabela 32).

**Tabela 32 – Fatores predizentes independente de EIMc por análise multivariável.**

	B	$\beta$	t	p	Tolerância	VIF
Idade	0,008	0,211	3,851	<0,001	0,988	1,012
Género masculino	0,106	0,159	2,812	0,005	0,932	1,073
LogColesterol-HDL	-0,315	-0,118	-1,977	0,049	0,828	1,208
LogInsulinémia	0,124	0,125	2,162	0,031	0,889	1,125

R 0,354; R<sup>2</sup> 0,125; R<sup>2</sup><sub>aj</sub> 0,113; SE estimates 0,3095; Durbin Watson 1,928; ANOVA, F 10,549, p<0,001; B - Coeficiente não standardizado;  $\beta$  - Coeficiente standardizado  
Modelo Final: EIMc=0,736+0,008\*idade(anos)+0,106\*sexo(sexo masculino=1; Sexo feminino=0)-0,315\*LogColesterol-HDL+0,124\*LogInsulinémia.

## Discussão

Encontrámos uma prevalência de aterosclerose carotídea (aumento da EIMc e presença de placas) em doentes com SM próxima dos “Normais”, e mais elevada nos doentes diabéticos. Se incluídos os diabéticos com SM no grupo “Síndrome Metabólica”, a EIMc aproxima-se da dos restantes diabéticos. Não se verificou associação entre a presença de SM, para qualquer uma das definições consideradas, e a EIMc, embora no género masculino se verifique alguma tendência para relação entre SM e EIMc com a definição da AHA/NHLBI e da NCEP-ATP III, denotando uma influência do género no desenvolvimento de aterosclerose na presença de agregação de fatores de risco. Comparando a EIMc para cada um dos fatores de risco cardiovasculares, verifica-se que na presença de hipertensão arterial e de diabetes, os valores de EIMc são significativamente mais elevados, com uma ligeira tendência relativamente ao colesterol HDL baixo. Relativamente ao género, constatámos (tal como em outros estudos prévios do nosso grupo) que no género feminino a EIMc é mais baixa <sup>(174,223)</sup>. Não encontrámos qualquer associação entre EIMc e IMC. Assim, de todos os fatores potencialmente predizentes de EIMc, verificou-se que tal como descrito em estudos prévios, os fatores

predizentes de EIMc são a idade, o género masculino, a hipertensão arterial, a diabetes, a glicémia, a insulinémia, o índice HOMA, os triglicéridos e o colesterol HDL. Contudo, após análise multivariável, apenas a idade, o género masculino, a insulinémia e o colesterol HDL foram predizentes independentes, mostrando que a importância dos diversos fatores de risco convencionais está largamente dependente dos outros fatores (portanto da sua agregação) e em particular do género e da idade dos doentes. O desenvolvimento do espessamento da EIMc estará assim mais dependente do “desgaste” vascular ao longo dos anos e não tanto pelos fatores de risco convencionais propriamente ditos. Relembremos também que no nosso estudo, os valores de triglicéridos, bem como do colesterol não HDL estavam relativamente controlados, relacionável com o facto de 60% dos indivíduos estarem sob terapêutica com estatinas ou fibratos. O efeito preponderante da hipertensão arterial na EIMc não se confirmou no nosso estudo. Apesar dos hipertensos apresentarem um EIMc aumentada, este fator está dependente das restantes variáveis para o desenvolvimento do aumento da EIMc, verificando-se o mesmo relativamente à diabetes.

Vários trabalhos prévios de coorte mostraram que a EIMc é menor nas mulheres comparativamente com o género masculino em populações gerais <sup>(117-120,244-227)</sup>. Alguns autores explicam este achado pelo facto de a EIMc aumentar com a idade mas mais lentamente no género feminino <sup>(224-228)</sup>. Em indivíduos com mais de 65 anos, deixam de se identificar diferenças em termos de EIMc quando comparados os géneros, em indivíduos com e sem doença coronária, o que pode ser explicado por uma aceleração do processo aterosclerótico nas mulheres após a menopausa, provavelmente decorrente das alterações hormonais <sup>(116,229-231)</sup>. Na nossa população, com suspeita de doença coronária, a EIMc foi sempre superior no género masculino, quando analisados os grupos etários abaixo ou acima dos 65 anos, ao contrário do descrito por Kablack-Ziembicka e col. numa população muito semelhante <sup>(229)</sup>. Para além disso, anteriormente tínhamos também mostrado que em mulheres após a menopausa, a idade continua a ser o principal

determinante da EIMc, com uma influência mínima dos restantes fatores de risco cardiovasculares, o que não suporta os achados prévios encontrados por outros autores <sup>(232)</sup>. Eventualmente, poderão estar envolvidas diferenças regionais ou étnicas na explicação dos nossos resultados, uma vez que Portugal faz parte do grupo com baixo risco cardiovascular na Europa. Eventuais diferenças dietéticas ou de exercício físico nas mulheres após a menopausa e nos homens com mais de 65 anos podem justificar manutenção dos valores de EIMc mais baixos nas mulheres comparativamente com os homens.

Numa análise prévia de mulheres com fenótipos obesos metabolicamente benignos (sem SM ou diabetes) constatou-se que estas mulheres apresentam valores intermédios de EIMc média comparativamente com as de peso normal e obesas de alto risco, não se tendo verificado aumento do risco de eventos cardiovasculares no seguimento desse grupo metabolicamente benigno <sup>(185)</sup>. Este facto sugere que apesar de a obesidade isoladamente não se associar a eventos cardiovasculares, parece estar associada à EIMc, portanto, ao desenvolvimento de aterosclerose sub-clínica. Um estudo prospetivo populacional que analisou a associação entre a leptina e a adiponectina plasmática com a EIMc, verificou uma relação inversa com a adiponectina plasmática independente da presença de SM <sup>(233)</sup>. Também se verificou associação com a relação leptina / adiponectina que contudo desapareceu após ajuste para a presença de SM. Estes achados reforçam assim o papel da adiponectina como protetor da aterosclerose sub-clínica e não suportam a suposição prévia de que a relação leptina / adiponectina seria uma medida adequada para avaliar a suscetibilidade aterosclerótica em comparação com a adiponectina isolada. Contudo, na nossa população, nem o IMC nem a obesidade abdominal se associaram à EIMc, questionando o papel da obesidade no desenvolvimento da aterosclerose sub-clínica carotídea.

A EIMc é um marcador validado de aterosclerose sub-clínica, predizente de eventos cardiovasculares e está associada a fatores de risco vasculares estabelecidos, bem como a fatores menos convencionais, como a PCR, homocisteína, fibrinogénio, entre outros<sup>(116,234-240)</sup>. A associação entre SM e EIMc aumentada foi descrita previamente, estando a SM associada ao desenvolvimento de aterosclerose carotídea sub-clínica<sup>(241-243)</sup>. Contudo, Baldassare mostrou que a SM não se correlaciona mais com a EIMc em relação ao esperado pelos seus componentes individuais<sup>(244)</sup>. Estes trabalhos mostraram também diferenças relacionadas com o género na prevalência de aumento da EIMc. Existem contudo outras diferenças relacionadas com o género, estando a definição da AHA/NHLBI mais fortemente associada com aterosclerose carotídea no género masculino e a definição da IDF mais associada nas mulheres<sup>(94)</sup>. Também no nosso estudo, se confirmou maior associação no género masculino com a definição da AHA/NHLBI e da NCEP-ATP III, não se tendo contudo confirmado a relação na definição da IDF. Também relativamente às placas ateroscleróticas, estas foram mais prevalentes nos homens com SM segundo a definição da NCEP-ATP III.

Num trabalho comunitário multiétnico que analisou em detalhe a relação entre perfil lipídico e EIMc verificaram que a hiperlipidémia combinada (aumento do colesterol LDL e triglicéridos), bem como a hipercolesterolemia isolada e o colesterol HDL baixo se associam a aumentos da EIMc, não estando a hipertrigliceridémia isolada (como variável categórica:  $\geq 150$  mg/dL) associada independentemente, tal como encontrámos no nosso estudo, sugerindo que a hipertrigliceridémia isolada não será substrato patogénico da aterosclerose sub-clínica<sup>(245)</sup>. Nessa análise prévia, os indivíduos com a dislipidémia aterogénica da SM não apresentavam aumentos de EIMc comparativamente com indivíduos normais, o que também sugere que mais importante do que a dislipidémia da SM é a agregação das anomalias que constituem a SM, que terá efeito mais poderoso na aterosclerose sub-clínica e nos eventos cardiovasculares<sup>(58,245,246)</sup>.

Um estudo italiano procurou estabelecer a relação entre a EIMc e os fatores de risco cardiovascular <sup>(122)</sup>. Tratava-se de uma população assintomática, sem história prévia de doença cardiovascular, que apresentavam pelo menos um fator de risco cardiovascular, sendo a SM definida pelos critérios NCEP-ATP III. Este trabalho confirmou a associação entre SM e o aumento da EIMc (definido como superior a 0,80 mm), tendo também mostrado a associação entre SM e a presença de placas ateroscleróticas carotídeas, um marcador de doença cardiovascular mais avançada, sendo ambos fatores predizentes estabelecidos de eventos cardiovasculares. Contrariamente ao trabalho anteriormente referido, apenas se verificou associação com os triglicéridos, sendo a explicação sugerida pelos autores a utilização concomitante de estatinas. Efetuaram também análise do colesterol não HDL, que representa a soma das lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e do colesterol LDL. Este parâmetro tem alta correlação com os níveis de apolipoproteína B, que é a apolipoproteína mais envolvida na aterogénese, e com as partículas LDL pequenas e densas <sup>(247-249)</sup>. Vários estudos mostraram que o colesterol não HDL é mesmo superior ao colesterol LDL na predição de eventos cardiovasculares <sup>(249)</sup>. O estudo italiano não confirmou contudo a associação do colesterol não HDL com a EIMc, tal como o nosso estudo <sup>(122)</sup>. Também não encontraram associação com a glicémia, aspeto esse suportado pela hipótese de que a EIMc é menos influenciada pelos fatores de risco metabólico tais como a diabetes mellitus e a resistência à insulina e mais relacionada com a expressão de lesão contínua da íntima arterial pela hipertensão e deposição lipídica <sup>(250)</sup>. Este facto é reforçado por um outro estudo numa população de risco aumentado, nomeadamente uma população seguida em consulta de lípidos, na qual o diagnóstico de SM não teve maior poder preditivo para doença aterosclerótica do que a soma dos seus componentes. Trabalhos prévios do nosso grupo mostraram que a SM (pela definição NCEP-ATP III e IDF) não se associam à EIMc, sendo os únicos fatores predizentes independentes a idade e a hipertensão arterial <sup>(199,251)</sup>. A existência de resultados díspares reflete a grande heterogeneidade das populações estudadas.

---

Outros autores analisaram a influência dos diversos fatores de risco e verificaram que os fatores de risco cardiovascular apenas explicam 26,8% da variabilidade da EIMc da carótida primitiva, sendo este valor ainda mais baixo para os restantes segmentos carotídeos, estando também reportados valores da ordem dos 15-17% <sup>(252-254)</sup>. Na nossa população esse valor foi de 11,4%. No estudo anteriormente referido, a EIMc associou-se aos fatores de risco cardiovasculares convencionais, nomeadamente à idade, ao tabagismo, ao colesterol LDL, à hipertensão arterial e ao género masculino <sup>(252)</sup>. A EIMc da carótida primitiva associou-se também à glicémia. Pelo contrário, a diabetes associou-se apenas à EIMc do bulbo. A idade, o género, a etnia, o IMC e a pressão arterial sistólica também mostraram associação qualitativamente mais forte para a carótida primitiva do que com os outros segmentos. Estes achados reforçam a ideia de que a EIMc máxima da carótida principal estará mais fortemente relacionada com os fatores de risco cardiovascular do que os restantes segmentos <sup>(252)</sup>. A explicação para estes achados está na diferente geometria da bifurcação e diferenças hemodinâmicas observadas no lúmen da carótida primitiva comparativamente com o bulbo, mais alargado <sup>(255,256)</sup>. Na carótida primitiva, a pressão arterial e o *shear stress* estão mais fortemente associados à EIM, particularmente na ausência de placas. No bulbo, o *shear stress* complexo oscilante de baixa intensidade promove deposição de colesterol LDL, afetando assim de modo diferente a composição da parede vascular <sup>(255-257)</sup>. Este facto justifica a diferente composição celular entre estes dois segmentos, nomeadamente com preponderância de células gordas (*foam cells*) na carótida primitiva e placas mais ricas em colesterol na bifurcação <sup>(257)</sup>. Esta questão sugere também que a hipertensão poderá ter maior efeito na EIMc da carótida primitiva do que em outros segmentos, enquanto o colesterol poderá estar mais associado com a EIMc do bulbo e carótida interna. Na nossa população, o efeito da hipertensão na EIMc não se confirmou. A medição da EIMc preconizada no segmento mais distal da carótida comum, junto ao bulbo, poderá resultar numa influência mista dos fatores de risco e eventualmente menos importante da hipertensão.

---



Uma subanálise do estudo Bogalusa realizado em jovens, identificou num modelo logístico multivariável que a idade, pressão arterial média e colesterol HDL se associam significativamente à progressão da EIMc (o último inversamente) <sup>(258)</sup>. A progressão está também associada a uma maior prevalência de SM e de diabetes. Embora não tenhamos analisado a progressão ao longo do tempo, estes resultados são muito semelhantes aos obtidos na nossa população (exceto relativamente à pressão arterial) quando analisados os fatores predizentes da EIMc, embora sejam populações distintas. Estudos recentes têm também vindo a mostrar que a progressão a curto-prazo (6 meses) da EIMc apesar de terapêutica antiaterosclerótica é um predizente independente de eventos coronários em doentes com doença coronária conhecida <sup>(115,259)</sup>. Assim, a avaliação seriada carotídea poderia ser considerada eventualmente útil na avaliação de risco para eventos coronários secundários em doentes com doença coronária, sendo esta questão debatida adiante.

A questão da influência da idade na EIMc é também uma questão importante. Conforme referido, estudos anteriores demonstraram que o colesterol LDL, colesterol HDL, colesterol não HDL, triglicéridos e razões de lipoproteínas se associam à progressão da EIMc <sup>(115,258,259)</sup>. Contudo, uma análise muito recente mostrou que apesar do ajuste para os vários fatores de risco cardiovascular, a idade é um importante modificador da associação das frações lipídicas e razões de lipoproteínas com a EIMc, reforçando assim o papel preponderante da idade na EIMc conforme constatámos na nossa população comparativamente com os restantes fatores de risco <sup>(260)</sup>.



## **DOENÇA SUB-CLÍNICA CAROTÍDEA E DOENÇA CORONÁRIA**

---



## Resultados

Os indivíduos com doença coronária apresentam uma EIMc significativamente superior comparativamente com indivíduos sem doença coronária ( $0,96 \pm 0,35$  vs.  $0,82 \pm 0,29$  mm,  $p < 0,001$ ). Mesmo após exclusão dos diabéticos da análise, os indivíduos com doença coronária angiograficamente significativa apresentam uma EIMc aumentada comparativamente com os indivíduos sem doença coronária ( $0,92 \pm 0,34$  vs.  $0,81 \pm 0,30$  mm,  $p = 0,010$ ). Na análise comparativa por géneros, as mulheres com doença coronária apresentaram EIMc significativamente superior às mulheres sem doença coronária ( $0,95 \pm 0,32$  mm vs.  $0,74 \pm 0,24$  mm,  $p < 0,001$ ). Também no género masculino, os doentes com doença coronária apresentam EIMc aumentada, embora não atinja significado estatístico ( $0,96 \pm 0,36$  mm vs.  $0,90 \pm 0,32$  mm,  $p = 0,318$ ). Nos indivíduos com doença coronária, a EIMc é sobreponível entre géneros ( $p = \text{NS}$ ).

Quando analisada a curva ROC da EIMc como predizente de doença coronária significativa, obtivemos uma capacidade preditiva razoável (AUC 0,638, IC 95% 0,576 – 0,701,  $p < 0,001$ ), identificando-se o valor de 0,85 mm como o melhor limiar para deteção de doença coronária significativa, com uma sensibilidade de 63% e especificidade de 64% (Figura 10). Analisando separadamente por géneros, obtiveram-se os mesmos limiares para ambos os géneros, com boa capacidade discriminativa nas mulheres, mas sem capacidade discriminativa significativa no género masculino (Tabela 33).

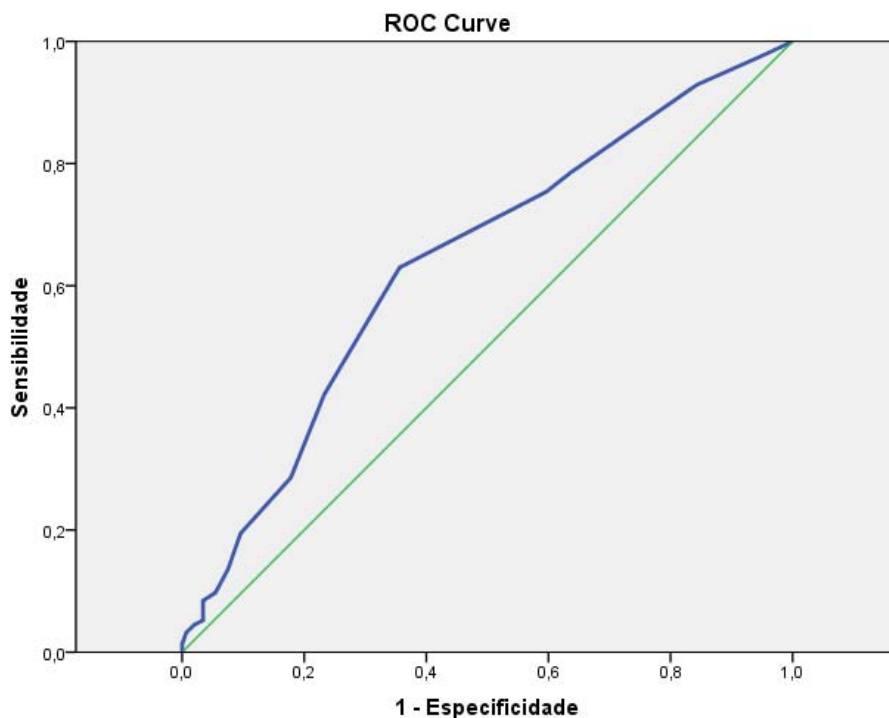


Figura 10 – Curva ROC da EIMc para prever a presença de doença coronária significativa.

**Tabela 33 – Avaliação dos limiares discriminativos da EIMc para a presença de doença coronária significativa por gênero com recurso à análise das curvas ROC**

	Limiar	S	E	AUC	p	OR para DC (IC 95%)
Mulheres	0,85 mm	64%	75%	0,715 (0,621-0,809)	<0,001	5,16 (2,33 – 11,45)
Homens	0,85 mm	63%	52%	0,557 (0,470-0,645)	0,201	1,84 (0,99-3,41)

S – Sensibilidade; E – Especificidade; AUC – Area Under ROC curve; OR – Odds Ratio; IC – Intervalo Confiança; DC – Doença Coronária.

Num modelo de regressão logística, a EIMc como variável contínua (ajustada para idade e género) é um fator predizente de presença de doença coronária (Tabela 34). Se for considerada a EIMc aumentada (com utilização do limiar determinado pela análise das curvas ROC  $\geq 0,85$  mm), e ajustado para idade e género, uma EIMc aumentada é igualmente considerada um fator predizente de presença de doença coronária angiograficamente significativa (OR 2,39, IC 95% 1,44 – 3,94,  $p=0,001$ ). Após inclusão da EIMc como variável contínua num modelo multivariável com as restantes variáveis predizentes independentes de doença coronária identificadas anteriormente, a EIMc permanece como fator predizente independente (Tabela 35). Utilizando a EIMc como

variável categórica, os resultados são sobreponíveis (OR 2,26, IC 95% 1,36 – 3,75,  $p=0,002$ ).

**Tabela 34 – Capacidade preditiva da EIMc para doença coronária significativa ajustada para gênero e idade**

	B	Wald	OR (IC 95%)	p
Idade	0,034	5,997	1,04 (1,01 – 1,06)	0,014
Gênero masculino	1,025	16,376	2,79 (1,70 – 4,59)	<0,001
EIMc	0,953	5,241	2,59 (1,15 – 5,86)	0,022

$\chi^2_{HL}(8) = 24,844$ ,  $p = 0,002$ ;  $R^2_{CS} = 0,113$ ;  $R^2_N = 0,150$ ; c-statistics 0,693 (0,633 – 0,753)

**Tabela 35 – Modelo de regressão logística multivariável (*Backward*) para predição de doença coronária.**

	B	Wald	OR (IC 95%)	p
Idade	0,033	5,442	1,03 (1,01 – 1,06)	0,020
Gênero masculino	1,068	17,300	2,91 (1,76 – 4,81)	<0,001
Diabetes	0,693	5,156	2,00 (1,10 – 3,64)	0,023
EIMc	0,855	4,199	2,35 (1,04 – 5,33)	0,040

$\chi^2_{HL}(8) = 14,989$ ,  $p = 0,059$ ;  $R^2_{CS} = 0,128$ ;  $R^2_N = 0,171$

A EIMc associou-se ao número de vasos coronários com doença significativa ( $p=0,003$ ), embora a diferença se localize apenas na comparação entre os indivíduos sem doença coronária e os indivíduos com doença coronária de um vaso (Figura 11). Obteve-se correlação positiva e significativa com a gravidade de doença coronária pelo score de Gensini ( $r=0,221$ ,  $p<0,001$ ) (Figura 12).

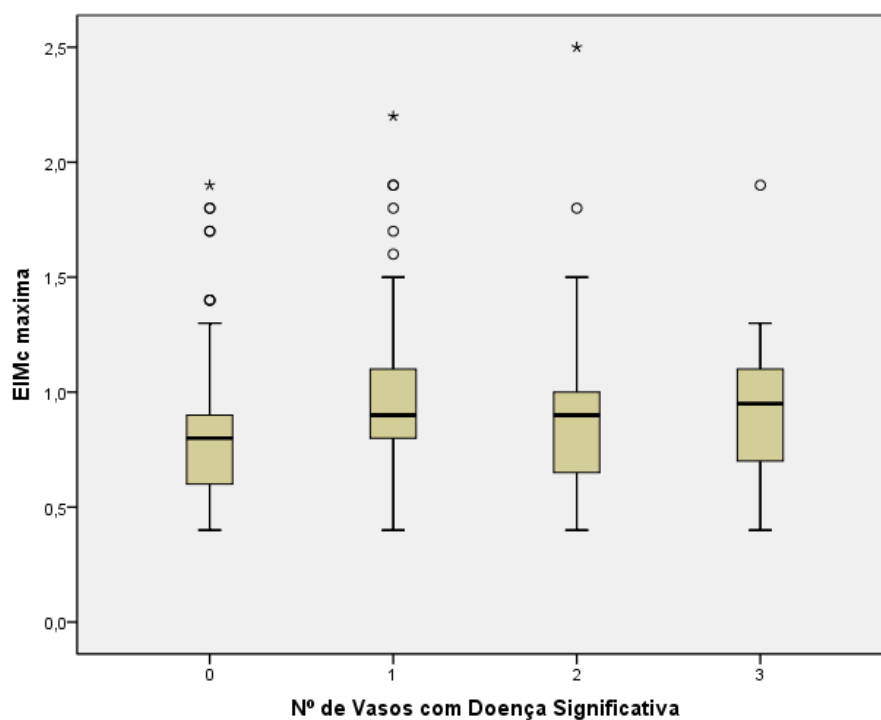


Figura 11 – Associação entre EIMc e o número de vasos com doença significativa ( $p=0,003$ , Análise post-hoc com  $p<0,05$  apenas para nenhum vaso vs. 1 vaso).

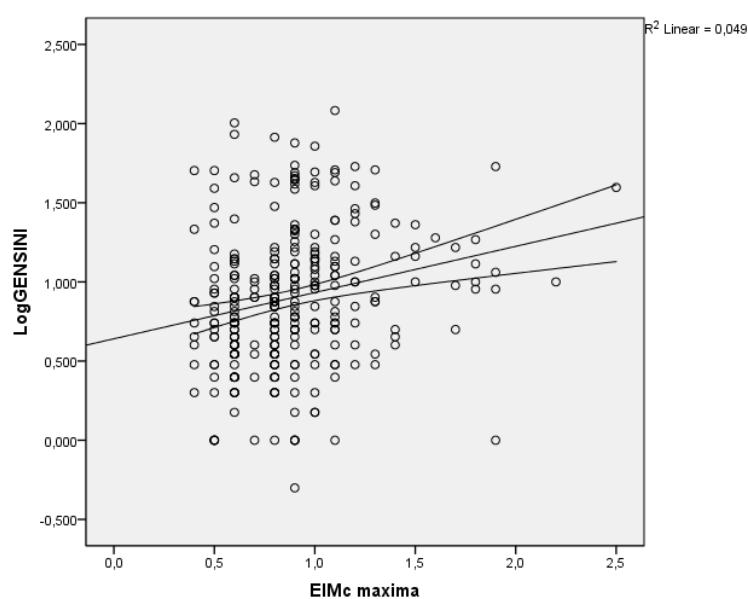


Figura 12 – Correlação positiva ( $r=0,221$ ,  $p<0,001$ ) entre EIMc e LogGensini.



Procurou-se analisar o potencial valor preditivo adicional da EIMc para doença coronária comparativamente com os fatores de risco convencionais e para esse efeito, criou-se um modelo preditivo com a idade, o género, tabagismo, hiperlipidémia, hipertensão arterial e a diabetes. Foi-se posteriormente comparar este modelo com um novo modelo onde se incluiu a EIMc e constatou-se que não se encontram benefícios significativos na capacidade preditiva com o novo modelo (Tabela 36). Efetuou-se a mesma análise comparativa com um modelo onde se associou a presença de placas ateroscleróticas carotídeas aos fatores de risco e outro modelo com a associação em simultâneo da EIMc e das placas carotídeas aos fatores de risco convencionais, verificando-se igualmente ausência de benefício preditivo significativo. Contudo, quando analisamos separadamente cada um dos géneros, verifica-se que no género feminino, a associação de dados ecográficos carotídeos (em particular a inclusão simultânea da EIMc e das placas ateroscleróticas) ao modelo preditivo basal com os fatores de risco convencionais, permite um aumento importante da capacidade preditiva dos novos modelos.

**Tabela 36 – Capacidade preditiva para diversos modelos.**

	Total n=300	Homens n=177	Mulheres <sup>(*)</sup> n=123
<b>Modelo 1</b>			
AUC (IC 95%)	0,701 (0,642 - 0,760)	0,636 (0,551 - 0,720)	0,689 (0,591 - 0,788)
HL, $\chi^2$ (p)	6,305 (0,613)	3,218 (0,920)	6,860 (0,552)
<b>Modelo 2</b>			
AUC (IC 95%)	0,709 (0,651 - 0,768)	0,631 (0,547 - 0,716)	0,745 (0,656 - 0,834)
HL, $\chi^2$ (p)	26,575 (0,001)	7,169 (0,519)	3,651 (0,887)
<b>Modelo 3</b>			
AUC (IC 95%)	0,707 (0,648 - 0,766)	0,635 (0,551 - 0,719)	0,756 (0,661 - 0,843)
HL, $\chi^2$ (p)	6,920 (0,545)	4,030 (0,854)	1,494 (0,993)
<b>Modelo 4</b>			
AUC (IC 95%)	0,712 (0,648 - 0,771)	0,632 (0,547 - 0,716)	0,772 (0,686 - 0,859)
HL, $\chi^2$ (p)	12,997 (0,112)	6,125 (0,633)	12,584 (0,127)

Modelo 1 – Fatores de risco convencionais

Modelo 2 – Fatores de risco convencionais + EIMc

Modelo 3 – Fatores de risco convencionais + placa carotídea

Modelo 4 – Fatores de risco convencionais + EIMc + placas carotídeas.

AUC - Area Under Curve; IC - Intervalo de Confiança; HL - Hosmer-Lemeshow Test

(\*) p = 0,017: Modelo 1 x Modelo 2; p = 0,010: Modelo 1 x Modelo 3

p = 0,005: Modelo 1 x Modelo 4; p = NS para restantes

## Discussão

Os nossos resultados confirmam que também numa população Portuguesa, a EIMc apresenta capacidade preditiva para identificação de doença coronária angiograficamente significativa, embora a capacidade preditiva da EIMc isoladamente seja modesta, para um limiar de 0,85 mm. Esta associação mantém-se mesmo após ajuste para outras variáveis, verificando-se também relação entre a EIMc e a gravidade da doença coronária. Demonstrámos anteriormente o papel limitado dos testes não invasivos na identificação correta de indivíduos com doença coronária angiograficamente significativa, em particular no género feminino. Com efeito, na presença de um teste não invasivo positivo para isquémia miocárdica, apenas cerca de 50% dos doentes têm doença coronária angiograficamente significativa, havendo por isso necessidade de obter um teste acessível e relativamente pouco dispendioso que possa orientar para a presença de doença coronária, com sensibilidade e especificidade relativamente elevadas, podendo a EIMc ser uma opção. Na presença de doença coronária, os valores de EIMc são idênticos para ambos os géneros, ao contrário do que acontece na população geral. Analisando separadamente os géneros, verificámos que o limiar ideal para identificação de doença coronária é também idêntico, sendo esta avaliação particularmente útil nas mulheres, uma vez que quando se verifica aumento da EIMc relativamente ao limiar de 0,85 mm, a possibilidade de doença coronária significativa aumenta mais de 5 vezes. Comparativamente com a capacidade preditiva dos fatores de risco convencionais, não se encontrou benefício significativo com a inclusão da EIMc ou da presença de placas carotídeas num modelo de predição de risco para doença coronária. Contudo, tal como se verificou relativamente à EIMc isoladamente, parece haver benefício com inclusão da EIMc e da presença de placas ateroscleróticas no modelo no género feminino. Este

aspecto é particularmente importante, uma vez que é no género feminino que os testes não invasivo apresentam maiores limitações.

Diversos estudos epidemiológicos prospetivos, incluindo o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) e o *Cardiovascular Health Study* (CHS) suportam uma correlação direta da EIMc com risco de eventos cardiovasculares, nomeadamente enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral em doentes sem história de doença cardiovascular (116,119,237-239,261-265). Uma meta-análise identificou oito estudos prospetivos sobre EIMc e risco de doença cardiovascular que incluíram pelo menos 1000 participantes (115,116,237,238,266-270). Todos esses trabalhos demonstraram que a EIMc se associa significativamente com risco de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, mortalidade cardíaca ou uma combinação destes objetivos, mesmo após ajuste para outros fatores de risco cardiovascular. Idênticos resultados foram obtidos numa população mais alargada com 10.000 participantes (271).

A relação entre EIMc e doença cardiovascular incidente está estabelecida numa gama etária larga. Contudo, a evidência mais forte situa-se nos indivíduos com idades compreendidas entre os 42 e 74 anos, uma vez que os diversos trabalhos que englobam estes grupos etários são consensuais (115). Numa análise dos diversos estudos sobre EIMc e risco cardiovascular, verificou-se que uma medição isolada aumentada da EIMc da carótida primitiva (para o limiar considerado e que foi variável entre estudos), associou-se a um risco anual absoluto de eventos que oscilou entre 0,7 e 2,2% para eventos coronários, 0,4 – 1,8% para acidente vascular cerebral e 1,8 – 3,2% para eventos cardiovasculares totais (116,238,261,266,268,269,271-275). Também os riscos relativos da EIMc aumentada versus EIMc normal da carótida primitiva, ajustados para idade e género variaram entre 1,4 – 3,2 para enfarte miocárdio e 2,3 – 3,5 para acidente vascular cerebral, sugerindo que a EIMc deste segmento permite predizer melhor a doença

cerebro-vascular do que a doença coronária. O valor para o risco cardiovascular total foi de 2,3. Comparando valores aumentados com normais em homens e mulheres, mostrou riscos relativos de 1,8 vs. 5,1 para enfarte do miocárdio e 2,0 vs. 3,3 para acidente vascular cerebral em homens e mulheres, respetivamente, sugerindo que a EIMc permite predizer também melhor o risco no género feminino<sup>(237,238)</sup>. Estes resultados foram confirmados e reforçados numa meta-análise de oito estudos em populações assintomáticas: um incremento de 0,1 mm da EIMc aumenta o risco de enfarte miocárdio em 10-15% e o risco de acidente vascular cerebral em 13 – 18%, ajustado para género e idade<sup>(261)</sup>. Nessa mesma meta-análise concluiu-se também que a EIMc prediz risco independentemente dos fatores de risco convencionais, da idade, do género e da etnia, verificando-se ser contudo mais eficaz no género feminino e na predição de acidente vascular cerebral, o que é facilmente compreensível, dado o papel da circulação carotídea no fluxo sanguíneo cerebral. A predição para eventos coronários é relativamente modesta quando analisado o risco absoluto, a maioria entre 1 e 2% anual. Contudo, é difícil comparar os diferentes estudos porque: 1) o local de medição da EIMc é variável. 2) incorporação inconstante de placas ateroscleróticas na medição da EIMc. 3) utilização da EIMc média ou máxima. 4) os modelos reportados são ajustados ou não ajustados. 5) o valor escolhido para limiar da EIMc para predizer o risco é variável e por vezes arbitrário<sup>(234)</sup>. Por outro lado, não é adequado generalizar resultados obtidos em populações de idade média ou idosos para indivíduos mais jovens, devendo também ser tida em conta as variações étnicas e regionais.

Outras avaliações observacionais analisaram o poder preditivo da presença de placas carotídeas e mostraram que os riscos relativos associados às placas para eventos cardiovasculares são semelhantes ou mesmo superiores aos observados para a EIMc aumentada<sup>(115,268-271,276)</sup>. Estudos prévios analisaram a presença de placas carotídeas ou a área da placa, sugerindo que se relacionam mais com doença coronária e são mais preditivas de eventos coronários do que a EIMc<sup>(115,253,268-271,277-281)</sup>. Em análises de

---

regressão linear multivariável, os fatores de risco tradicionais explicam apenas 15 a 17% da EIMc quando avaliado pela estatística do  $R^2$ , mas explicam 52% da área total de placa carotídea, sugerindo que este marcador seja mais representativo da aterosclerose do que a EIMc <sup>(240,254,282)</sup>. Contudo, não existe uma definição uniforme para placa carotídea nestes estudos <sup>(262)</sup>. A maioria dos trabalhos definem placa como uma protusão focal para o lúmen relativamente aos segmentos adjacentes e/ou referem um limiar de espessura de parede <sup>(262)</sup>. O *Mannheim CIMT Consensus Report* recomenda que a definição de placa seja a de estrutura focal com protusão para o lúmen arterial de pelo menos 0,5 mm ou 50% da EIM adjacente ou uma EIMc maior ou igual a 1,5 mm <sup>(283)</sup>. Esta definição é semelhante à utilizada no estudo ARIC, a maior análise prospetiva que demonstrou o valor preditivo da placa na avaliação de risco cardiovascular. Uma meta-análise muito recente mostrou que a placa aterosclerótica carotídea, comparativamente com a EIMc, tem uma maior capacidade preditiva para enfarte miocárdio e deteção de doença coronária (AUC 0,76 vs. 0,74), pelo que se recomenda a avaliação simultânea de ambos, embora deixe de ser significativa quando ajustada para outras covariáveis. Tal como já referido por outros autores, a EIMc do bulbo e carótida interna mostraram maior capacidade preditiva para eventos cardíacos <sup>(274,284)</sup>.

Existe assim uma preponderância de dados que sugerem que quer a EIMc que a presença de placa carotídea se associam a doença coronária incidente e prevalente, sendo que a presença de placa parece ter uma associação mais forte com doença cardiovascular comparativamente com a EIMc. A EIMc é um marcador do envelhecimento da parede arterial que contudo não é sinónimo de aterosclerose sub-clínica, particularmente na ausência de placa, mas estão relacionados uma vez que as alterações celulares e moleculares que estão subjacentes ao aumento da EIM estão também implicadas no desenvolvimento e progressão da aterosclerose <sup>(285,286)</sup>. Placa é o marcador biológico de aterosclerose, refletindo deposição subendotelial de colesterol e infiltração por células inflamatórias, enquanto o espessamento da camada íntima-média pode ser

---

causado por outros mecanismos patológicos <sup>(285,286)</sup>. O aumento da rigidez da parede arterial associado com a idade e a hipertensão arterial aumentam o *shear stress*, causando hiperplasia das células musculares lisas da camada média. A EIMc aumentada representa contudo alteração vascular sub-clínica, partilhando algum substrato fisiopatológico com as placas, o que explica porque a EIMc é um fator de risco e marcador de risco cardiovascular <sup>(285,186)</sup>. Assim, atualmente, a abordagem mais consensual será a combinação da medição da EIMc e avaliação da presença ou ausência de placas carotídeas.

As avaliações da capacidade preditiva da EIMc para doença coronária angiograficamente significativa em fase estável são mais raras, sendo mesmo inexistentes em populações Portuguesas. Os estudos disponíveis mostram que os riscos relativos ajustados para doença coronária associados aos aumentos da EIMc são mais elevados ( $>2,0$ ) do que seria de esperar na melhoria da capacidade preditiva de risco clínico <sup>(91,115,287,288)</sup>. A EIMc parece assim fornecer informação útil, independentemente dos fatores de risco clássicos, para a classificação de indivíduos no que diz respeito à possibilidade de presença de doença coronária angiograficamente significativa.

Um pequeno trabalho turco, realizado numa população próxima da nossa (suspeita de doença coronária e sem antecedentes de doença cardíaca ou acidente vascular cerebral), mostrou que a EIMc era superior no grupo com doença coronária, tendo a análise de regressão mostrado que uma EIMc  $> 1,0$  mm era preditiva de doença coronária significativa <sup>(287)</sup>. Verificou-se também aumento da EIMc de acordo com o número de vasos coronários envolvidos. Kotsis e col. obtiveram um limiar de 0,80 mm para deteção de doença coronária significativa, tendo sido obtido na análise da capacidade preditiva uma AUC de 0,659 <sup>(91)</sup>. Também Kablak-Ziembicka e col. confirmaram a associação entre EIMc e gravidade de doença coronária (pelo número de vasos com doença), contudo com

largos intervalos de confiança e com alguma sobreposição de valores de EIMc entre os grupos<sup>(288)</sup>. Uma EIMc > 1,15 mm mostrou uma sensibilidade de 65% e uma especificidade de 80% para a presença de doença coronária angiográfica, o que sendo significativa não é contudo ótima. Confirmaram-se resultados semelhantes na nossa população. Contudo, a capacidade preditiva da EIMc isolada é igualmente modesta e o limiar que encontramos foi superior ao referido no estudo turco e inferior ao de Kotsis e de Kablak-Ziemicka, o que pode reforçar a importância das variações de acordo com a etnia, justificando assim este tipo de estudo na nossa população. No nosso trabalho, e mesmo após ajuste para os restantes fatores de risco convencionais, a EIMc permanece como fator predizente independente de doença coronária. Embora a associação com o número de vasos com doença coronária significativa não tenha sido muito clara, verificou-se importante associação com a gravidade da doença coronária pelo *score* de Gensini. Tal como no estudo ARIC, onde uma EIMc aumentada demonstrou maior risco cardiovascular nas mulheres comparativamente com os homens, na nossa análise, com o objetivo de doença coronária estável, demonstrou-se igualmente este efeito diferencial por géneros, com maior benefício no género feminino<sup>(289)</sup>.

A questão da EIMc fornecer informação prognóstica adicional para além dos fatores de risco convencionais é fundamental na discussão da sua utilidade clínica na prevenção primária. O facto de a EIMc ser um fator predizente independente de doença coronária não significa automaticamente que a inclusão da EIMc ou outro marcador nos modelos de predição de risco tradicionais melhoram a capacidade preditiva para doença coronária, havendo mesmo alguma controvérsia, uma vez que a evidência disponível era em alguns casos contraditória. Desde 2000 que as orientações internacionais recomendam a utilização da medição da EIMc e/ou deteção de placas carotídeas como ferramentas para avaliação de risco cardiovascular<sup>(18,115,263,264,290,291)</sup>. Uma meta-análise efetuada em 2007 mostrou que a identificação de indivíduos assintomáticos com doença sub-clínica inequívoca poderia ser a melhor estratégia de *screening* para a predição de subsequentes

---

eventos cardiovasculares e permitir abordagens estratégicas terapêutica mais agressivas<sup>(261)</sup>. Contudo, seriam necessários mais estudos para determinar o papel exato da identificação da aterosclerose sub-clínica na abordagem do doente (antes ou após avaliação dos restantes fatores de risco). Com base nestes dados, foi publicado em 2008 pela *American Society of Echocardiography* (ASE) um relatório favorável à utilização da ecografia carotídea na avaliação de risco cardiovascular <sup>(115)</sup>. Contudo, a *United States Preventive Services Task Force* (USPSTF) recomendou posteriormente a não utilização de marcadores anatómicos de aterosclerose, entre os quais a EIMc por existirem dúvidas relativamente à capacidade preditiva independente da EIMc em doentes com risco intermédio e por questões relativas à capacidade do teste reclassificar estes doentes em risco baixo ou alto <sup>(292,293)</sup>. No *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA), a AUC da curva ROC não aumentou significativamente após inclusão da EIMc num modelo de predição de doença cardiovascular com os vários fatores de risco convencionais (0,77 para 0,78) <sup>(272)</sup>. Do mesmo modo, no *Carotid Atherosclerosis Progression Study* (CAPS), a associação da EIMc da carótida primitiva a diferentes modelos de predição de risco, incluindo o *Framingham Risk Score* e o SCORE Europeu, não permitiu melhorar a predição de risco cardiovascular na população geral <sup>(294)</sup>. Outro pequeno trabalho mostrou igualmente que a inclusão da EIMc no score de risco de Framingham não aumentou significativamente a AUC para eventos coronários (0,66 para 0,69) em doentes com risco baixo e intermédio <sup>(295)</sup>. Assim, a possibilidade de que a EIMc aumentada possa requalificar um maior risco de eventos coronários em indivíduos de risco intermédio baseado apenas nos fatores de risco convencionais é questionável <sup>(295)</sup>. Pelo contrário, em japoneses diabéticos, a EIMc mostrou capacidade preditiva adicional aos fatores de risco convencionais <sup>(296)</sup>. Contudo, testar um marcador prognóstico pela estatística C isoladamente pode ser enganador, porque na presença de um score robusto, a maioria dos marcadores não permitem fornecer informação prognóstica adicional significativa. Estas questões foram clarificadas com uma publicação recente que veio fornecer evidências que demonstram a capacidade da ecografia carotídea. Numa sub-população

---



do estudo ARIC sem antecedentes de doença cardiovascular, a AUC para eventos cardiovasculares com utilização dos fatores de risco convencionais (0,742) aumentou significativamente para 0,750 com inclusão da EIMc ou para 0,751 com inclusão da presença de placas <sup>(289)</sup>. A associação simultânea da EIMc e das placas aos fatores convencionais foi ainda melhor (0,755), suportando assim as recomendações da ASE de incorporar a EIMc e as placas carotídeas na avaliação do risco cardiovascular <sup>(115)</sup>. Assim, uma das conclusões desta publicação foi a de que a avaliação da EIMc da carótida primitiva deve estender-se à avaliação dos restantes segmentos para identificar a presença de placas <sup>(289)</sup>. Por outro lado, a associação da EIMc ou das placas aos fatores de risco tradicionais permitiu reclassificar 16,7% e 17,7% dos indivíduos, respetivamente, ou 21,7% quando incluídos em conjunto <sup>(289)</sup>. Este facto demonstra que os achados da ultrasonografia de EIMc aumentada ou presença de placas melhoram a capacidade preditiva de risco cardiovascular em indivíduos com risco intermédio – os que mais beneficiam desta estratégia para definição de abordagem médica. As melhorias encontradas da AUC (ou estatística-C) foram da mesma ordem da que se obteve no MESA. Contudo, a grande amostra populacional do estudo ARIC (13.145 indivíduos) apresenta maior potência estatística do que o MESA (6.114 indivíduos), permitindo obter resultados mais validados, comprovando o benefício da associação. No entanto, uma análise mais recente do estudo ARIC, onde para além da análise das curvas ROC dos diferentes modelos foi efetuada análise da qualidade de ajustamento dos modelos obtidos, mostrou não haver ajustamento adequado em todos os modelos. Contudo, analisando separadamente por géneros, nas mulheres, os modelos com informação da EIMc e das placas mostraram ajustamento adequado. Nos homens, o único com ajustamento adequado foi o modelo em que se incluiu a EIMc. Assim, esta questão ainda não está devidamente esclarecida. Numa revisão recente sobre o tema, os autores concluíram que globalmente, a EIMc e a presença de placas ateroscleróticas melhoram a capacidade preditiva de risco cardiovascular, embora a magnitude reportada de melhoria seja variável<sup>(284)</sup>. As recomendações internacionais mais atuais sugerem que a medição da

---

EIMc e identificação de placas carotídeas por ultrasonografia são sobretudo úteis para melhorar a definição do risco cardiovascular em indivíduos com risco cardiovascular intermédio sem doença vascular aterosclerótica estabelecida (doença coronária, doença arterial periférica, doença cerebro-vascular, diabetes mellitus ou aneurismas da aorta abdominal), não estando contudo indicada se os resultados da avaliação não alterarem a terapêutica<sup>(115,297)</sup>. Alguns sub-grupos particulares beneficiam igualmente desta estratégia, nomeadamente os indivíduos com história familiar de doença cardiovascular prematura, os homens com menos de 60 anos e com anomalias severas de um único fator de risco cardiovascular e as mulheres com menos de 60 anos com pelo menos 2 fatores de risco cardiovasculares, grupos estes onde o risco cardiovascular é habitualmente subvalorizado com as ferramentas de estratificação de risco cardiovascular atuais<sup>(115,297)</sup>.

Os trabalhos referidos analisaram a presença de informação adicional da EIMc e das placas carotídeas para além dos fatores de risco convencionais na avaliação do risco de eventos cardio e cerebrovasculares. No presente trabalho fomos analisar se a EIMc fornece informação adicional relativamente à capacidade preditiva de doença coronária angiograficamente significativa estável. Obtivemos resultados semelhantes ao obtido no estudo MESA, sem benefício significativo com a inclusão da EIMc ou das placas carotídeas num modelo de predição de risco para doença coronária. Salientamos contudo que após análise separada por géneros, constatámos que no género feminino parece haver benefício da inclusão da EIMc e das placas ateroscleróticas no modelo preditivo, com boa qualidade de ajustamento, tal como no estudo ARIC.

Os estudos seriados para detetar progressão ou regressão da EIMc não estão recomendados atualmente, apesar de em doentes com doença coronária angiográfica, as medições seriadas, com evidência de progressão da EIMc máxima a curto-prazo (aos 6 meses) se terem associado a eventos coronários no seguimento a 3 anos<sup>(115,297,92)</sup>.

Contudo é necessário ter em conta que estes resultados se verificaram numa população japonesa, e que nem sempre os resultados nestas populações são reprodutíveis em populações ocidentais. Com efeito, uma meta-análise mostrou que as modificações da EIMc (regressão ou progressão) induzidas por vários tipos de tratamento e em diferentes populações de risco intermédio e alto, não se correlacionam com alterações na ocorrência de eventos cardiovasculares *major*, não sendo por isso útil para predizer benefícios do tratamento <sup>(298)</sup>. Estes resultados mantiveram-se quando se analisaram os diferentes tipos de tratamento e quando se analisaram indivíduos com e sem doença cardiovascular. Assim, a sua utilização como marcador em ensaios clínicos continua a ser duvidosa. Contudo, estes resultados não retiram valor à EIMc como marcador de risco na população. Existem algumas explicações hipotéticas para os resultados obtidos <sup>(298)</sup>. O processo de aumento da EIMc é condicionado por diversos fatores (fatores de risco convencionais e outros marcadores biológicos), pelo que a intervenção num único fator não permite controlar os restantes. Por outro lado, o crescimento das placas ateroscleróticas carotídeas faz-se mais rapidamente no sentido longitudinal do que em espessura, pelo que a EIMc poderá ser um marcador menos sensível da evolução da placa <sup>(298)</sup>. Assim e mais uma vez, se tem sugerido que as placas carotídeas (e não a EIMc) poderão ser mais sensíveis e representativas da carga aterosclerótica, com maior valor preditivo para eventos cardiovasculares. Por último, a constatação da ausência de relação entre EIMc e colesterol LDL e o facto de alguns estudos mostrarem que a associação da EIMc à doença coronária parece estar relacionada com pressão arterial sistólica, pode reforçar a hipótese de que a EIMc é influenciada por mecanismos como o *shear stress* e a reatividade da parede para além do processo aterosclerótico puro tal como já referido.



## **RESISTÊNCIA À INSULINA**

---



## Resultados

Na nossa população, obtivemos uma insulinemia mediana de 8,6 (5,7 – 13,6)  $\mu$ U/mL e um índice HOMA mediano de 2,3 (1,4 – 3,8). Na avaliação dos níveis de insulinemia e da resistência à insulina (através do índice HOMA), não se verificaram variações significativas com a idade e com o gênero, embora os valores mais baixos para ambas as variáveis se tenham registado no grupo etário com menos de 50 anos (Tabela 37). Pelo contrário, verificou-se um aumento progressivo e consistente da insulinemia e da resistência à insulina com o aumento do IMC.

A insulinemia correlacionou-se com o perímetro abdominal, IMC, tabagismo, SM, número de componentes de SM, todos os componentes de SM isoladamente, perfil lipídico (exceto colesterol total e colesterol LDL) e glicémia (Tabela 38). Relativamente à diabetes, mostrou apenas uma tendência para correlação. Contudo, após análise multivariável, os fatores predizentes independentes da insulinemia foram apenas o IMC, triglicéridos, colesterol HDL, glicémia e hipertensão arterial (Tabela 39). Obtiveram-se os mesmos resultados quando analisados os componentes de SM (como variáveis categóricas) ajustados para o IMC (Tabela 40). Obtivemos resultados sobreponíveis para o índice HOMA, na análise de regressão linear bivariada bivariada e multivariável (Tabelas 41-43).

**Tabela 37 – Valores de insulinemia e índice HOMA de acordo com grupo etário, gênero e grupos de IMC**

	Insulinemia (μU/mL)	p	Índice HOMA	p
Idade		0,240		0,236
< 50 anos	7,40 (4,08 – 11,45)		1,73 (0,95 – 2,85)	
50 – 64 anos	9,05 (6,14 – 15,85)		2,34 (1,58 – 4,27)	
65 – 74 anos	8,10 (5,20 – 13,40)		2,18 (1,32 – 3,80)	
≥ 75 anos	8,80 (5,93 – 12,60)		2,28 (1,48 – 3,54)	
Gênero		0,848		0,808
Masculino	8,30 (5,70 – 13,80)		2,17 (1,37 – 3,97)	
Feminino	8,90 (5,80 – 13,30)		2,41 (1,47 – 3,51)	
IMC		<0,001		<0,001
< 25 Kg/m <sup>2</sup>	6,50 (3,95 – 9,80)		1,59 (0,85 – 2,71)	
25 – 29,9 Kg/m <sup>2</sup>	8,01 (5,70 – 11,83)		2,12 (1,33 – 3,06)	
≥ 30 Kg/m <sup>2</sup>	13,30 (7,85 – 22,00)		3,54 (2,04 – 5,69)	

IMC – Índice Massa Corporal; HOMA – Homeostasis Model Assessment.

Variáveis Contínuas apresentadas como Média ± DP ou Mediana (Percentil 25 – 75)

**Tabela 38 – Regressão linear bivariada entre LogInsulinemia e restantes variáveis.**

	r	p
Idade	0,048	0,407
Gênero masculino	-0,006	0,923
Perímetro abdominal	0,295	<0,001
IMC	0,389	<0,001
Tabagismo	-0,120	0,038
Diabetes	0,104	0,071
SM (NHLBI/AHA)	0,428	<0,001
Componentes SM		
HTA	0,169	0,003
Glicemia aumentada	0,277	<0,001
Obesidade abdominal	0,245	<0,001
Triglicéridos aumentados	0,271	<0,001
Colesterol-HDL baixo	0,277	<0,001
Número componentes SM	0,472	<0,001
Laboratório		
LogColesterol total	0,007	0,910
LogColesterol-LDL	-0,006	0,920
LogColesterol-HDL	-0,322	<0,001
LogTriglicéridos	0,441	<0,001
LnGlicemia	0,195	0,001

IMC – Índice Massa Corporal; SM - Síndrome Metabólica; HTA – Hipertensão Arterial; EIMc – Espessura íntima média carotídea.



**Tabela 39 – Análise multivariável regressão linear para predizentes de LogInsulinemia**

	B	$\beta$	t	p	VIF
IMC	0,021	0,266	5,283	<0,001	1,096
LogTriglicéridos	0,424	0,308	5,936	<0,001	1,164
LogColesterol-HDL	-0,380	-0,142	-2,754	0,006	1,153
LnGlicémia	0,132	0,100	2,052	0,041	1,039
Hipertensão Arterial	0,097	0,103	2,127	0,034	1,022

R 0,567;  $R^2$  0,322;  $R^2_{aj}$  0,310; Durbin Watson 2,127; ANOVA, F 27,907,  $p < 0,001$ ; Constante: -0,563.

B - Coeficiente não standardizado;  $\beta$  - Coeficiente standardizado

**Tabela 40 – Análise multivariável regressão linear para identificar predizentes de LogInsulinemia entre componentes de Síndrome Metabólica, ajustado para Índice Massa Corporal (IMC).**

	B	$\beta$	t	p	VIF
IMC	0,021	0,277	5,264	<0,001	1,134
Hipertensão arterial	0,107	0,144	2,275	0,024	1,028
Triglicéridos aumentados	0,158	0,198	3,916	<0,001	1,051
Colesterol-HDL baixo	0,098	0,148	2,860	0,005	1,101
Glicémia aumentada	0,147	0,223	4,456	<0,001	1,028

R 0,533;  $R^2$  0,284;  $R^2_{aj}$  0,271; Durbin Watson 2,171; ANOVA, F 23,278,  $p < 0,001$ ; Constante: 0,079.

B - Coeficiente não standardizado;  $\beta$  - Coeficiente standardizado

**Tabela 41 – Regressão linear bivariada entre índice HOMA e restantes variáveis.**

	r	p
Idade	0,088	0,128
Gênero masculino	0,002	0,968
Perímetro abdominal	0,264	<0,001
IMC	0,371	<0,001
Tabagismo	-0,113	0,050
Diabetes	0,320	<0,001
SM (NHLBI/AHA)	0,456	<0,001
Componentes SM		
HTA	0,169	0,003
Glicémia aumentada	0,443	<0,001
Obesidade abdominal	0,235	<0,001
Triglicéridos aumentados	0,263	<0,001
Colesterol-HDL baixo	0,266	<0,001
Número componentes SM	0,529	<0,001
Laboratório		
LogColesterol total	-0,027	0,637
LogColesterol-LDL	-0,038	0,508
LogColesterol-HDL	-0,333	<0,001
LogTriglicéridos	0,443	<0,001
LnGlicémia	0,473	<0,001

IMC – Índice Massa Corporal; SM - Síndrome Metabólica; HTA – Hipertensão Arterial; EIMC – Espessura íntima média carotídea.

**Tabela 42 – Análise multivariável regressão linear para predizentes de LogHOMA**

	B	$\beta$	t	p	VIF
IMC	0,021	0,239	5,283	<0,001	1,096
LogTriglicéridos	0,424	0,276	5,936	<0,001	1,164
LogColesterol-HDL	-0,380	-0,128	-2,754	0,006	1,153
LnGlicémia	0,566	0,388	8,822	<0,001	1,039
Hipertensão Arterial	0,097	0,093	2,127	0,034	1,022

R 0,673; R<sup>2</sup> 0,453; R<sup>2</sup><sub>aj</sub> 0,443; Durbin Watson 2,127; ANOVA, F 48,643, p<0,001; Constante: -3,170.

B - Coeficiente não standardizado;  $\beta$  – Coeficiente standardizado

**Tabela 43 – Análise multivariável regressão linear para identificar predizentes de LogHOMA entre componentes de SM, ajustado para IMC.**

	B	$\beta$	t	p	VIF
IMC	0,021	0,248	5,027	<0,001	1,134
Hipertensão arterial	0,097	0,093	1,982	0,048	1,028
Triglicéridos aumentados	0,173	0,195	4,113	<0,001	1,051
Colesterol-HDL baixo	0,099	0,135	2,784	0,006	1,101
Glicémia aumentada	0,291	0,395	8,424	<0,001	1,028

R 0,608; R<sup>2</sup> 0,370; R<sup>2</sup><sub>aj</sub> 0,359; Durbin Watson 2,147; ANOVA, F 34,539, p<0,001; Constante: -0,572.

B - Coeficiente não standardizado;  $\beta$  – Coeficiente standardizado

O parâmetro de resistência à insulina avaliada pelo índice HOMA é significativamente mais elevado na presença de SM segundo a definição utilizada no presente estudo, ou seja, a definição da AHA/NHLBI [3,14 (2,01 – 5,05) vs. 1,67 (1,05 – 2,28), p<0,001]. O índice HOMA é também mais elevado quer com a definição de SM pela IDF [2,97 (1,93 – 4,85) vs. 1,53 (0,97 – 2,06), p<0,001] quer com a definição da NCEP-ATP III [3,26 (2,12 – 5,10) vs. 1,72 (1,10 – 2,58), p<0,001]. Analisando o sub-grupo de doentes não diabéticos, verificou-se igualmente que o índice HOMA é significativamente superior nos indivíduos com SM (definição AHA/NHLBI) [2,97 (1,80 – 6,46) vs. 1,49 (0,89 – 2,06), p<0,001].

Para análise do limiar ideal de índice HOMA correspondente a resistência à insulina, baseámo-nos no percentil 90 de um sub-grupo da presente análise considerado “saudável”, ou seja, com IMC < 30 Kg/m<sup>2</sup>, sem diabetes e com glicémia em jejum < 100

mg/dL. Neste sub-grupo, composto por 98 indivíduos, o limiar obtido foi de 2,66. De acordo com esse limiar, na nossa população total encontramos 40,0% dos indivíduos com resistência à insulina. Efectuou-se também análise da curva ROC do índice HOMA para presença de SM na população total, para avaliar a capacidade preditiva deste parâmetro analítico bem como para identificar o limiar obtido por este método (Figura 13). Obtivemos uma boa capacidade discriminativa (AUC 0,78, IC 95% 0,73 – 0,83,  $p < 0,001$ ) e o limiar obtido foi de 2,41 (sensibilidade de 68,7% e especificidade de 79,5%) (Figura 13). Por análise multivariável, o índice HOMA (como variável contínua) foi um forte fator predizente independente de presença de SM (OR 19,36, IC 95% 6,56 – 57,15,  $p < 0,001$ ), ajustado para idade, género e IMC.

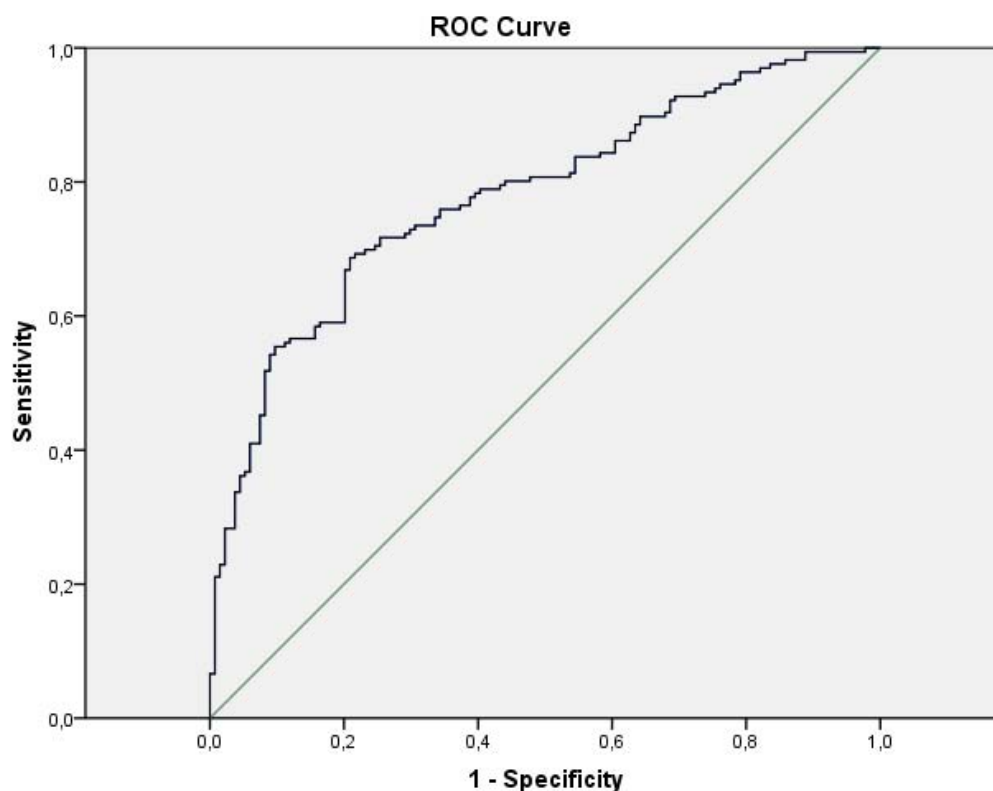


Figura 13 – Curva ROC do índice HOMA para predizer a presença de SM (AHA/NHLBI).

Analisando os componentes individuais de SM, o índice HOMA foi significativamente superior para todos os componentes considerados, nomeadamente nos indivíduos que cumpriam o componente de obesidade abdominal [2,81 (1,76 – 4,55) vs. 1,75 (1,19 – 2,62),  $p<0,001$ ], glicémia aumentada [3,04 (2,01 – 4,92) vs. 1,97 (0,97 – 2,35),  $p<0,001$ ], colesterol HDL baixo [2,80 (1,76 – 4,58) vs. 1,91 (1,23 – 2,81),  $p<0,001$ ], triglicéridos elevados [5,91 (1,99 – 5,84) vs 2,07 (1,31 – 3,23),  $p<0,001$ ] e hipertensão arterial [2,33 (1,48 – 3,92) vs. 1,98 (0,84 – 3,04),  $p=0,018$ ]. Quer a insulinémia, quer o índice HOMA aumentam diretamente com o número de componentes de SM (Figura 14 e 15).

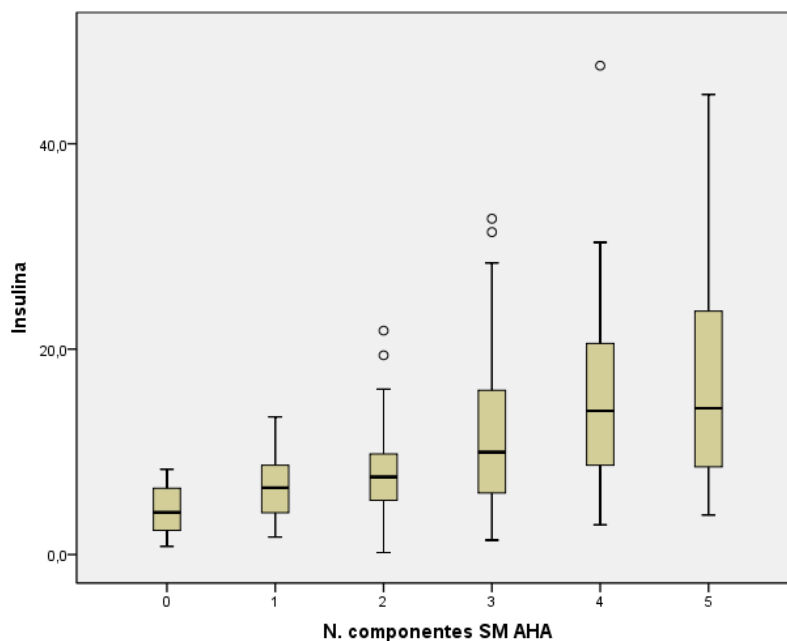


Figura 14 – Insulinémia de acordo com número de componentes de SM ( $p<0,001$ ).

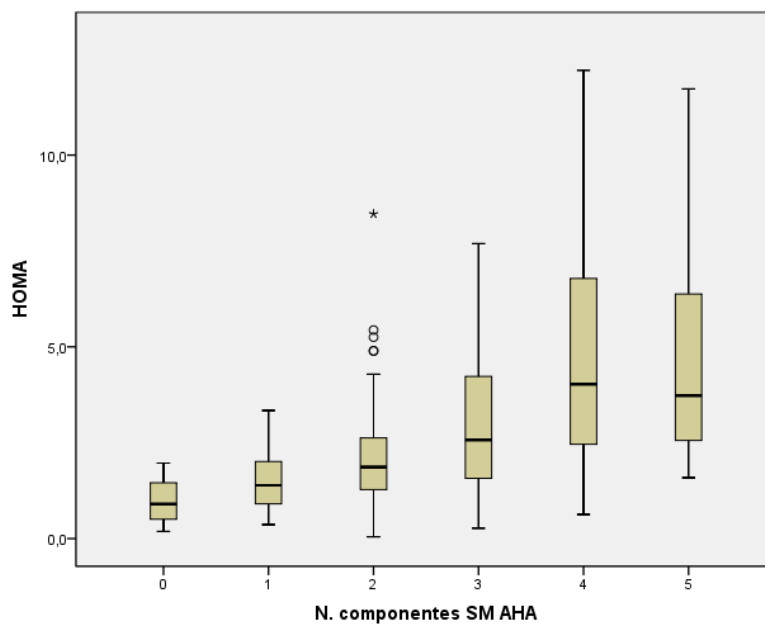


Figura 15 – Índice HOMA de acordo com número de componentes de SM ( $p < 0,001$ )

Relativamente à associação entre SM e diabetes, avaliando as diversas definições de SM, constatou-se que quer a definição da NCEP-ATP III (OR 2,73, IC 95% 1,56 – 4,79,  $p < 0,001$ ) quer a definição da IDF (OR 2,10, IC 95% 1,14 – 3,85,  $p = 0,017$ ) se associam com a presença de diabetes. Contudo, a definição pela AHA/NHLBI não atingiu significado estatístico (OR 1,71, IC 95% 0,98 – 2,98,  $p = 0,081$ ). Contudo, com esta definição e analisando separadamente os géneros, nas mulheres esta associação foi muito forte (OR 9,16, IC 95% 2,06 – 40,82,  $p = 0,002$ ), não se identificando qualquer associação no género masculino (OR 0,91, IC 95% 0,45 – 1,84,  $p = 0,926$ ). Pelo contrário, o LogHOMA associou-se fortemente à presença de diabetes (OR 11,00, IC 95% 4,32 – 28,03,  $p < 0,001$ , ajustado para género e idade), com uma razoável capacidade preditiva (estatística-c: 0,72, IC 95% 0,66 – 0,79,  $p < 0,001$ ) e com um limiar de 2,63 (especificidade e sensibilidade de 68%).

No que diz respeito à doença coronária, o índice HOMA não difere entre indivíduos com e sem doença coronária significativa [2,34 (1,48 – 4,14) vs. 2,10 (1,31 – 3,22),

respetivamente,  $p=0,129$ ]. Excluindo os indivíduos diabéticos, mantém-se sem diferenças significativas nos doentes com doença coronária comparativamente com os doentes sem doença coronária [2,14 (1,32 – 3,56) vs. 1,89 (1,22 – 3,03),  $p=0,289$ ]. Quando considerada a presença ou ausência de SM e doença coronária em simultâneo, a resistência à insulina foi significativamente superior nos doentes com SM, quer nos doentes com doença coronária [3,56 (2,11 – 5,86) vs. 1,80 (1,09 – 2,49),  $p<0,001$ ], quer nos doentes sem doença coronária [2,96 (1,90 – 4,62) vs. 1,48 (0,98 – 2,07),  $p<0,001$ ], não tendo contudo diferido significativamente entre indivíduos com e sem doença coronária na presença de SM ( $p=0,092$ ) ou na ausência de SM ( $p=0,151$ ) (Figura 16). Não se verificou diferença no que diz respeito ao índice HOMA para o número de vasos com doença significativa ( $p=0,445$ ) (Figura 17). Encontrou-se correlação entre a resistência à insulina (LogHOMA) e o *score* de Gensini (Log) ( $r=0,171$ ,  $p=0,003$ ). Em análise de regressão logística, o índice HOMA mostrou tendência para predizer presença de doença coronária significativa (OR 1,09, IC 95% 0,99 – 1,19,  $p=0,068$ ), com melhoria da capacidade preditiva após ajuste para idade, género e IMC (OR 1,13, IC 95% 1,00 – 1,27,  $p=0,043$ ) e também após ajuste para estas variáveis, a presença de SM e para os restantes fatores de risco convencionais não considerados na definição de SM, nomeadamente o colesterol LDL e o tabagismo (OR 1,13, IC 95% 1,00 – 1,28,  $p=0,045$ ), embora com significância limiar. Também se verificou correlação significativa com aterosclerose sub-clínica carotídea, nomeadamente com a EIMc ( $r=0,198$ ,  $p=0,001$ ).

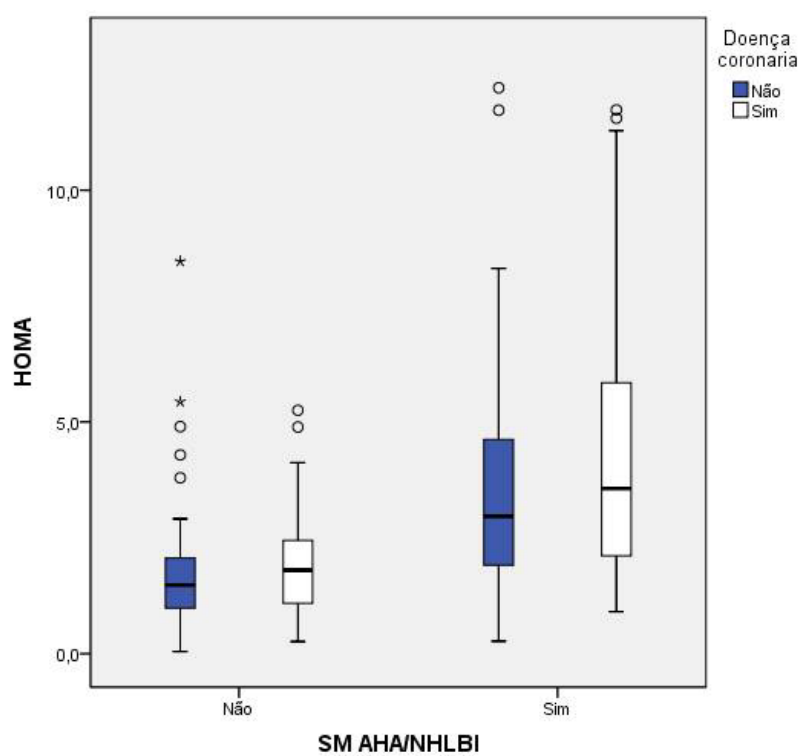


Figura 16 – Relação entre índice HOMA, SM e doença coronária significativa.

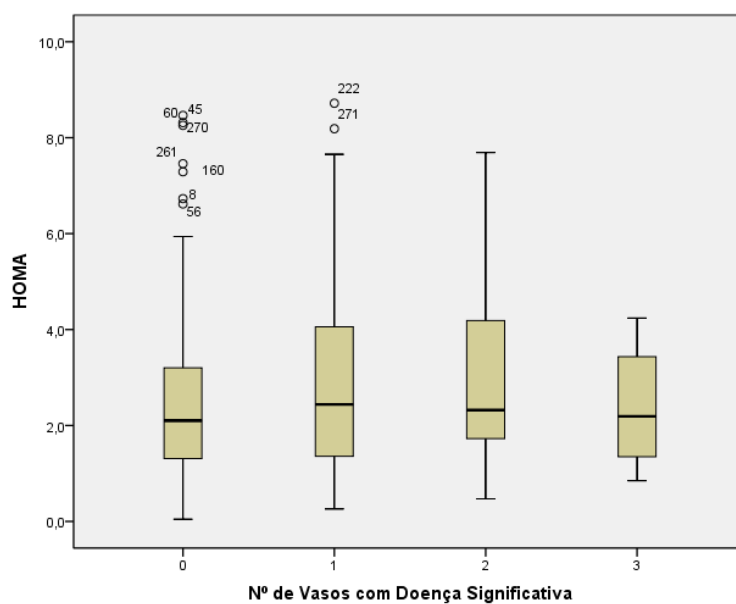


Figura 17 – Relação entre índice HOMA e número de vasos com doença coronária significativa.

## Discussão

Na nossa população as médias e medianas da insulinémia e do índice HOMA estão próximas do reportado previamente em estudos populacionais, embora globalmente nesses estudos tenha sido excluídos os indivíduos diabéticos <sup>(106,299-302)</sup>. No *European Fat Distribution Study*, ficou demonstrada a existência de diferenças significativas nas concentrações de insulina em indivíduos com a mesma idade e género, entre diferentes países europeus, sendo mais baixas em Itália e Portugal e mais altas na Suécia e Holanda <sup>(104)</sup>. Estas diferenças foram explicadas por fatores dietéticos e/ou suscetibilidade genética. Estes dados reforçam a ideia de que os resultados obtidos em determinada população não podem ser generalizados a outras populações, pelo que se impunha este tipo de análise numa população Portuguesa. Confirmámos a ausência de relação da insulinémia e do índice HOMA com a idade bem como relativamente ao género. Por outro lado, os indivíduos obesos têm tendência a ser resistentes à insulina, demonstrado pelo aumento do índice HOMA com aumento das categorias de IMC, tal como verificado por outros autores. Contudo, paradoxalmente, as mulheres (com elevada prevalência de obesidade abdominal) não parecem ter resistência à insulina aumentada, contribuindo este achado para a controvérsia actual sobre obesidade abdominal e resistência à insulina e sugerindo mais uma vez a importância da distribuição da gordura corporal e em particular abdominal entre o compartimento visceral e sub-cutâneo.

Estudos prévios mostraram correlação da insulinémia com o IMC bem como com os componentes lipídicos e a pressão arterial, exceto o colesterol total e colesterol LDL <sup>(104)</sup>. A ausência de correlação entre a insulinémia e estas duas variáveis reforça a noção de que a hipercolesterolemia não está habitualmente associada com hiperinsulinémia e resistência à insulina. Após ajuste para o IMC, apenas permaneceu significativa a associação com os triglicéridos. Esta associação com os triglicéridos, bem como a

---



informação adicional de que a insulinémia é um fator predizente independente dos níveis de triglicéridos confirma a evidência do papel da insulina na estimulação da produção hepática de VLDL. Tal como este estudo, confirmámos na nossa população a ausência de relação da insulinémia e do índice HOMA com o colesterol total e colesterol LDL. Após ajuste para o IMC, todos os componentes de SM permanecem como fatores predizentes independentes de insulinémia e de índice HOMA, com exceção da obesidade abdominal. Este facto poderia sugerir que a obesidade em geral (pelo IMC) e não a obesidade abdominal (tal como utilizada na definição de SM), será um dos principais indutores de hiperinsulinémia e resistência à insulina. Contudo, na nossa população manteve-se uma associação significativa com os restantes componentes de SM, talvez porque a população por nós estudada apresentava características diferentes, em particular no que diz respeito à idade, que era muito superior no nosso estudo. Estes dados reforçam a possibilidade de que a hiperinsulinémia e a resistência à insulina sejam um dos principais mecanismos fisiopatológicos da SM, responsável pelo perfil de risco desfavorável, sendo que o IMC será uma melhor medição de obesidade contrariamente ao perímetro abdominal para analisar este tipo de associação. Contudo, provavelmente será necessário encontrar uma medição de obesidade ainda melhor, que permita melhor distinção entre os vários compartimentos de gordura corporal, mantendo uma fácil exequibilidade.

Fisiopatologicamente, a resistência à insulina é considerada a chave da SM<sup>(303)</sup>. Na verdade, está descrita a associação da resistência à insulina a todos os componentes de SM<sup>(303-307)</sup>. Em estudos epidemiológicos, a resistência à insulina é tipicamente quantificada pelo índice HOMA<sup>(106,299-302)</sup>. Este é um índice claramente estabelecido e utilizado na maioria dos estudos epidemiológicos, facilitando a comparação entre estudos. Contudo, é raramente utilizado na prática clínica no processo de decisão clínica. Tal como constatado anteriormente por outros autores, na nossa população verificámos que nos indivíduos com SM o índice HOMA é significativamente superior, mesmo após exclusão dos diabéticos, aumentando também gradualmente com o aumento do número de

componentes de SM <sup>(301)</sup>. Contudo, têm sido referidos diversos valores limiares baseados em medições de dispersão, mostrando uma dependência étnica. É assim importante a determinação de limiares específicos na nossa população para diferenciar entre sensibilidade à insulina normal ou alterada. Para esse fim, fomos determinar esse valor com base no percentil 90 numa população “saudável” que foi definida como tendo um IMC < 30 Kg/m<sup>2</sup>, ausência de diabetes e glicémia < 100 mg/dL conforme recomendado por outros autores <sup>(299)</sup>. Com base nesta metodologia, obtivemos um limiar de 2,66. Este valor é próximo do obtido previamente numa população brasileira (2,7), argentina (2,64), italiana (2,77) e da América do Norte (2,7) <sup>(308-311)</sup>. Apenas numa população espanhola foi descrito um valor bastante superior (3,8) <sup>(299)</sup>. Relativamente à capacidade preditiva do índice HOMA para SM, esta foi boa e comparável ao reportado por outros autores, com um valor limiar mais baixo do que o anteriormente identificado para a resistência à insulina, provavelmente porque a SM envolve o diagnóstico de múltiplas perturbações em simultâneo e não apenas a resistência à insulina <sup>(308)</sup>.

Está descrito que a resistência à insulina está associada a um aumento de duas vezes do risco de desenvolvimento de diabetes em indivíduos não diabéticos <sup>(312)</sup>. A resistência à insulina é acompanhada por glicémia em jejum normal enquanto for compensada pela hiperinsulinémia. A diabetes surge quando a secreção de insulina começa a ser insuficiente. Contudo, após ajuste para potenciais confundidores, a capacidade preditiva do índice HOMA para o desenvolvimento de diabetes reduz-se significativamente, principalmente pela inclusão do IMC, apesar de permanecer significativa <sup>(312)</sup>. Relativamente à capacidade preditiva de SM para diabetes mellitus, a presença de SM pela definição da IDF e NCEP-ATP III predizem a presença de diabetes pelo menos tão bem como a definição da OMS, apesar de dispensarem medições da tolerância à glicose ou de resistência à insulina <sup>(313)</sup>. No estudo VALSIM, com a definição da NCEP-ATP III, a presença de SM aumentou a probabilidade de coexistência de diabetes em cerca de oito vezes (OR 7,99, IC 95% 7,3 – 8,75), sendo mais significativa nas mulheres (OR 11,2, IC

95% 9,81 – 12,79) do que nos homens (OR 6,31, IC 95% 5,54 – 7,20) <sup>(110)</sup>. Também na nossa população confirmámos a associação entre SM (pela definição IDF e NCEP-ATP III) e a presença de diabetes. Relativamente à definição da AHA/NHLBI, esta associação só foi significativa no género feminino, o que poderá ser explicado pela redução do limiar da glicémia em jejum nesta definição (comparativamente com a classificação da NCEP-ATP III), incluindo assim indivíduos com alterações mais ligeiras do metabolismo glicídico, bem como pelo facto de na definição da IDF a obesidade ser um critério obrigatório. Também o índice HOMA (traduzindo resistência à insulina) se associa a diabetes. Contudo, dada a natureza transversal do presente estudo, não foi possível confirmar a causalidade entre SM e diabetes, uma vez que o critério de análise temporal é fundamental numa análise e causalidade.

A SM aumenta significativamente o risco de eventos cardiovasculares, quer em prevenção primária quer secundária <sup>(62-70)</sup>. A resistência à insulina também prediz eventos cardiovasculares em estudos prospetivos <sup>(312,314,315)</sup>. Está demonstrado que o índice HOMA e a SM são mutuamente predizentes independentes de eventos cardiovasculares futuros. Assim, o índice HOMA parece conter informação prognóstica para além da entidade SM <sup>(303)</sup>. Um estudo que comparou mulheres com peso normal, obesas metabolicamente benignas (sem síndrome metabólico ou diabetes) e obesas de risco, mostrou que os níveis de insulinémia, bem como a resistência à insulina definida pelo índice HOMA apresentavam níveis intermédios no grupo metabolicamente benigno comparativamente com os restantes <sup>(185)</sup>. Este trabalho longitudinal encontrou uma prevalência de eventos cardiovasculares idêntica entre obesos metabolicamente benignos (definidos pela ausência de síndrome metabólico e diabetes) e indivíduos com peso normal, em contraste com o elevado risco cardiovascular em indivíduos obesos de alto risco, contribuindo assim para a controvérsia sobre o papel da obesidade e da resistência à insulina na ocorrência de eventos cardiovasculares <sup>(171)</sup>.

Relativamente à doença coronária angiográfica estável, existem poucos trabalhos sobre a associação à resistência à insulina e os que se encontram na literatura mostram resultados contraditórios <sup>(316-321)</sup>. Um estudo em indivíduos não diabéticos mostrou que o índice HOMA é significativamente superior em indivíduos com doença coronária (definida por estenoses coronárias  $\geq 75\%$ ), para além de mostrar uma correlação significativa com o número de vasos com doença. Neste mesmo estudo foi possível também constatar que o índice HOMA é um fator predizente independente da presença de lesões ateroscleróticas complexas na aorta torácica (avaliado por ecocardiografia transesofágica) <sup>(106)</sup>. Outros autores, em populações sem doença cardíaca prévia (excluídos também os diabéticos), demonstraram uma associação entre a insulinémia, bem como o índice HOMA, e *score* de calcificação coronária (avaliado por *electron beam tomography* – EBC) em análise ajustada para a idade, embora a força dessa associação seja variável por género <sup>(300)</sup>. Após controlo para idade, fatores de risco não relacionados com SM e PCR, o índice HOMA mostrou associar-se independentemente ao *score* de cálcio. Mesmo após inclusão da SM no modelo, o índice HOMA permaneceu associado significativamente. Este estudo concluiu que o índice HOMA se associa à calcificação coronária de forma independente dos fatores de risco cardiovasculares estabelecidos, incluindo a SM. Pelo contrário, um estudo mais recente analisou a relação entre o índice HOMA, doença coronária angiográfica significativa (estenoses coronárias  $\geq 50\%$ ) e SM <sup>(301)</sup>. A população estudada era muito semelhante à do presente estudo, contudo incluía também doentes com antecedentes de doença coronária conhecida. Estes autores concluíram que a resistência à insulina, avaliada pelo índice HOMA, está significativamente associada com SM, mas não está diretamente relacionada com aterosclerose coronária angiográfica. Com efeito, o índice HOMA foi significativamente superior nos indivíduos com SM e foi também superior nos indivíduos que preenchiam cada um dos componentes de SM isoladamente comparado com os que não cumpriam. Não se identificaram diferenças nos indivíduos com e sem doença coronária, nem relação com o número de vasos com

doença. Ao contrário de outros estudos, nas mulheres o índice HOMA foi significativamente superior. Assim, é patente a informação contraditória existente relativamente a esta problemática. Na nossa população, encontramos apenas uma tendência para associação entre índice HOMA e presença de doença coronária. Após ajuste para diversas variáveis (demográficas, antropométricas, fatores de risco cardiovascular e presença de SM), verificou-se uma melhoria ligeira mas significativa da capacidade preditiva do índice HOMA para presença de doença coronária. Encontrámos também relação com gravidade da doença coronária, nomeadamente com o *score* Gensini. Contudo, a evidência é muito mais forte nos estudos prospetivos de análise de eventos cardiovasculares, o que poderá ser explicada pelo facto de a visualização da aterosclerose representar uma manifestação diferente da doença aterotrombótica encontrada nos eventos cardiovasculares agudos, que são precipitados pela rotura da placa aterosclerótica e subsequente obliteração do lúmen coronário. Os fatores de risco que conduzem ao processo aterosclerótico não são idênticos aos promotores da trombose<sup>(321)</sup>. Isto sugere que a resistência à insulina estará mais relacionada com aterotrombose e precipitação de eventos do que com aterosclerose propriamente dita. A resistência à insulina não será pelo menos isoladamente o fator fisiopatológico mais importante no desenvolvimento de doença coronária aterosclerótica, tendo um papel potencialmente mais importante na instabilização das placas ateroscleróticas coronárias. Devemos também salientar mais uma vez que a população que estudámos é uma população particular, pelo que os resultados não podem ser generalizados a outras populações, nomeadamente populações de prevenção primária com risco cardiovascular baixo e intermédio ou populações com antecedentes de doença coronária conhecida. Apesar disto, a população escolhida para o estudo é uma população clinicamente importante, uma vez que a coronariografia é a técnica *gold standard* para avaliação de suspeita de doença coronária em doentes de alto risco.



## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

---





A principal limitação do presente trabalho resulta do facto de ser um estudo de um centro único e transversal, com uma única avaliação angiográfica coronária e ecográfica carotídea, pelo que não é possível estabelecer uma relação causal temporal clara. Seria necessário para esse tipo de análise um estudo longitudinal para avaliar a relação entre SM, resistência à insulina e o desenvolvimento/progressão de doença aterosclerótica e de diabetes.

No presente estudo foram considerados como critérios de exclusão uma história prévia ou actual de síndrome coronária aguda ou de revascularização miocárdica (entre outros). Este facto foi ponderado e considerou-se ser necessário criar uma população de indivíduos com alguma homogeneidade face aos diversos objetivos específicos propostos para uma mesma população de estudo. Só assim foi possível analisar a anatomia coronária nativa (estenoses e dimensões dos vasos) sem fatores condicionantes de desvios significativos, tais como a presença de *stents* que poderiam influenciar as dimensões dos vasos. Deste modo, apenas se analisou a doença aterosclerótica propriamente dita, não sendo a população adequada para análise da outra vertente da doença coronária, nomeadamente aguda, onde as alterações coagulativas e agregativas plaquetares (eventualmente mais associadas à SM) são predominantes.

**Tabela 44 – Reprodutibilidade das medições angiográficas (intraobservador).**

	R	p	ICC	Média diferenças (mm)	Límite concordância	CV
TC	0,554	0,017	0,724 (0,242 – 0,898)	-0,013	-1,925; 1,899	21,3
DA proximal	0,601	0,005	0,753 (0,368 – 0,903)	-0,052	-1,232; 1,129	16,2
Cx proximal	0,680	0,001	0,806 (0,518 – 0,923)	0,105	-0,864; 1,073	15,6
CD proximal	0,955	<0,001	0,947 (0,931 – 0,990)	-0,092	-0,524; 0,341	6,0
GENSINI	0,907	<0,001	0,950 (0,875 – 0,980)	0,575	-4,197; 5,347	33,2

TC – Tronco Comum; DA – Descendente Anterior; Cx – Circunflexa; CD – Coronária Direita; R – Coeficiente de correlação Pearson; ICC – *Inter-class Correlation Coefficient*; CV – Coeficiente Variabilidade (%).

A reprodutibilidade das técnicas é outra limitação. Na Tabela 44 estão os resultados de reprodutibilidade relativamente às medições de quantificação coronária. Apesar de se ter encontrado uma concordância boa relativamente aos valores médios das diferenças das dimensões dos vasos, os limites de concordância são relativamente largos. O coeficiente de variação é também relativamente mais alto no que diz respeito à medição do tronco comum, embora ainda aceitável. Estes valores são um pouco mais elevados do que o descrito na literatura. Contudo, tem sido também referido valores algo elevados por outros autores, sendo explicado por diversos fatores <sup>(169,217,21,323)</sup>. Com efeito, a precisão da quantificação coronária está dependente da qualidade do equipamento e da imagem, do procedimento de aquisição de imagem, da calibração, da seleção da imagem, da definição do segmento a analisar bem como da extensão do contorno a analisar <sup>(323)</sup>. Para além destes fatores, tem também sido referida a utilização de correção manual de contornos como outro importante fator de aumento de variabilidade <sup>(323)</sup>. Apesar de a técnica utilizada ser uma técnica de deteção automática de bordos e por isso considerada uma técnica muito reprodutível e completamente automática, na prática, verificou-se que apesar da imagem adquirida ser de muito boa qualidade, a deteção automática de bordos frequentemente não era adequada, pelo que se introduziu algum pós-processamento de correção manual, o que obviamente leva à introdução de maior variabilidade nas medições, comprovada pelos resultados da análise de reprodutibilidade. A variabilidade foi ainda mais elevada no que diz respeito ao *score* de Gensini, o que é explicável pelo facto de o *score* se basear na avaliação da percentagem de estenose, onde estudos prévios descreveram a maior variabilidade, e por ser um somatório de vários segmentos, potenciando assim a variabilidade reportada para cada segmento analisado <sup>(324)</sup>. A variabilidade descrita na nossa população pode ser considerada aceitável na análise de populações, tal como no presente estudo. As implicações podem ser mais significativas e condicionar a aplicabilidade desta técnica em outro tipo de estudos,

nomeadamente estudos angiográficos de seguimento, onde a variação entre medições efetuadas no tempo será o objetivo principal do estudo, o que não é o caso presente.

O presente trabalho é um estudo angiográfico, pelo que a morfologia da placa coronária não foi avaliada diretamente. As técnicas ultrasonográficas intracoronárias permitem uma avaliação mais detalhada da placa aterosclerótica *in vivo* e esta é considerada a técnica *gold standard*. Com o recurso a análise angiográfica quantitativa, avalia-se o diâmetro de referência e a estenose percentual. Contudo, foi descrito previamente que estas medições podem ser incorretas uma vez que doentes com idênticas medições angiográficas podem ter um lúmen vascular e volume de placa diferentes, quando avaliados por ultrasonografia intravascular. Alguns vasos podem sofrer um alargamento compensatório (“*remodeling* positivo”) para prevenir a proclividade da placa aterosclerótica para o lúmen, não permitindo assim a sua identificação pelos estudos angiográficos <sup>(165)</sup>. Mais recentemente, a tomografia computadorizada multicortes (*multislice computed tomography* – MSCT) surgiu como uma alternativa não invasiva relativamente à técnica clássica da ecografia intravascular (*intravascular ultrasonography* – IVUS) para deteção e análise das placas nas artérias coronárias. Diversos autores têm comparado estas técnicas. A MSCT tem boa sensibilidade (92%) e especificidade (93%) para o diagnóstico de placas coronárias, sendo contudo menos precisa na avaliação da artéria circunflexa (sensibilidade de 71-85% e especificidade de 77-89%) e de placas não calcificadas (sensibilidade 88% e especificidade 92%) <sup>(325-327)</sup>. As placas não calcificadas têm contudo um melhor nível de deteção quando a espessura da íntima é superior a 1 mm (sensibilidade de 90%) <sup>(327)</sup>. A concordância interobservador é também maior para as placas calcificadas, comparativamente com placas não calcificadas ou mistas <sup>(327)</sup>. Assim, a composição da placa tem influência na precisão desta técnica. De qualquer modo, a MSCT pode ser considerada uma alternativa não invasiva à ultrasonografia intravascular para deteção de placas coronárias, em particular com utilização dos equipamentos mais recentes de 16

cortes ou superiores, podendo contudo originar resultados diferentes dos encontrados no presente estudo com angiografia quantitativa clássica.

Relativamente à reprodutibilidade das medições da EIMc, os resultados estão apresentados na Tabela 45.

**Tabela 45 – Reprodutibilidade das medições da EIMc.**

	R	p	ICC	Média diferenças (mm)	Limite concordância	CV
Intraobservador	0,829	<0,001	0,907 (0,813 – 0,953)	-0,059	-0,305; 0,187	16,1
Interobservador	0,701	0,001	0,820 (0,527 – 0,932)	0,039	-0,325; 0,403	24,5

R – Coeficiente de correlação Pearson; ICC – *Inter-class Correlation Coefficient*; CV – Coeficiente Variabilidade (%).

Estes valores estão próximos dos descritos por outros autores na análise de variabilidade da medição manual da EIMc <sup>(117)</sup>. Contudo, tem sido reportada uma grande variabilidade de resultados, o que demonstra as limitações das medições manuais. Até recentemente, a medição da EIMc era efetuada manualmente, introduzindo assim uma maior variabilidade e uma reprodutibilidade mais baixa <sup>(117)</sup>. Recentemente, tem vindo a ser desenvolvido *software* de deteção de bordos semiautomática para avaliação da EIMc, que tem vindo a demonstrar maior acuidade e reprodutibilidade <sup>(328,329)</sup>. Tem havido também um rápido avanço em termos de tecnologia de ultrassons, com maior consistência e resolução das imagens. Assim, com o desenvolvimento desta tecnologia ecográfica e quantificação semiautomática de bordos, as medições tornaram-se mais validadas. Com os sistemas de deteção automática estão descritos coeficientes de variação na ordem dos 3 - 4% e com médias de diferenças e limites de concordância mais baixos, o que é fundamental para a análise da EIMc que é um parâmetro com espessura muito reduzida, requerendo uma elevada precisão uma vez que nos estudos de seguimento com avaliação seriada da variação da EIMc ao longo do tempo (o que não é o caso do presente estudo), as variações são muito reduzidas <sup>(330,331)</sup>. Infelizmente, à data do início do estudo, o Hospital de Santa Marta não dispunha desta tecnologia, pelo que os doentes incluídos ao longo do

primeiro ano do estudo, efetuaram todas medições manuais. Posteriormente, e por uma questão de comparação e consistência de resultados, mantivemos o mesmo método de medição. Uma alteração de método iria colocar em causa a comparação de dados dos primeiros doentes com os subsequentes. Para além da questão específica da medição manual da EIMc, também a sonda utilizada no equipamento referido era de 7,5 mHz, sendo que atualmente, todos os equipamentos apresentam sondas com frequências superiores a 9 mHz. Estas novas sondas permitem melhoria muito significativa da qualidade e da resolução da imagem e consequentemente tornam a medição da EIMc mais fiável. Contudo, pela razão já apontada, optámos por efetuar as avaliações carótídeas com o mesmo equipamento desde o início de estudo. Estas limitações podem condicionar a aplicabilidade dos nossos resultados a outras populações onde seja efetuada medição com outro tipo de *software* específico.

Devido à maior precisão de medição da EIMc na parede posterior do segmento distal da carótida primitiva, muitos investigadores preferem medir a EIMc neste segmento, sendo por isso menos avaliados os segmentos mais distais, em particular o bulbo e o segmento proximal da carótida interna, onde o fluxo é turbulento, não laminar, favorecendo o desenvolvimento de placas ateroscleróticas <sup>(109)</sup>. Apesar dos avanços tecnológicos, a avaliação da carótida interna permanece difícil, sendo por isso menos fidedigno como método de avaliação, permanecendo assim a carótida primitiva como o segmento mais utilizado. Contudo, alguns estudos sugerem que a capacidade preditiva da carótida primitiva é diferente da carótida interna consoante os eventos considerados. O estudo CHS demonstrou uma associação mais forte entre a EIMc da carótida interna e a incidência de enfarte do miocárdio do que a EIMc da carótida primitiva, verificando-se o inverso no que diz respeito à ocorrência de acidente vascular cerebral <sup>(116)</sup>. Contudo, esta associação tem sido colocada em causa mais recentemente. No estudo Tromso, a EIMc medida na carótida primitiva não permitiu prever a ocorrência de acidente vascular cerebral, ao contrário das medições efetuadas na bifurcação (em particular no género

feminino), resultado da inclusão de placas ateroscleróticas <sup>(332)</sup>. A associação da EIMc e/ou das placas ateroscleróticas aos modelos preditivos também não trouxe qualquer benefício em termos de predição de eventos cerebrovasculares. Também no estudo MESA, a EIMc medida na carótida primitiva, após ajuste para os restantes fatores de risco, não foi predizente de acidente vascular cerebral (embora a medição não tenha sido efetuada no segmento mais distal da carótida primitiva) <sup>(333)</sup>. Contudo, um estudo muito recente na extensa população do estudo ARIC demonstrou que uma estratégia de medição isolada da EIMc da carótida primitiva em associação à informação de placas ateroscleróticas melhora a capacidade preditiva de risco de eventos cardiovasculares, sendo esta comparável à utilização simultânea da EIMc de todo os segmentos, o que reforça as recomendações internacionais atuais e a opção por nós tomada para a nossa análise <sup>(334)</sup>. Não sabemos se esta questão também se aplica à predição de presença de doença coronária estável, ou seja, se a EIMc da carótida interna poderia fornecer informação diferente da que obtivemos no presente estudo. Contudo, foram seguidas as recomendações internacionais e o facto de se ter avaliado toda a árvore carotídea extracraniana para pesquisa de placas ateroscleróticas poderá ter obviado essa questão.

Também o índice HOMA é baseado numa estimativa dos efeitos da insulina no metabolismo da glicose o que não reflete as consequências metabólicas muito mais alargadas da resistência à insulina tais como as consequências no metabolismo lipídico.

A amostra populacional analisada, apesar de adequada não é contudo muito grande, pelo que estudos com amostras mais largas poderão clarificar algumas questões em aberto. Esta questão da dimensão da amostra não permitiu por exemplo uma maior sub-divisão dos grupos de IMC em particular em grupos com baixo peso e nas várias classes de obesidade, o que seria interessante de analisar. Mas dado que seriam grupos muito pequenos, não teriam dimensão adequada para análise.

## CONCLUSÕES

---





### Prevalência de Síndrome Metabólica e Diabetes

Numa população de doentes com suspeita de doença coronária e sem antecedentes conhecidos de doença cardíaca, a prevalência de SM é muito elevada (superior a 50%), sendo a prevalência de diabetes mellitus de 23%. Também a obesidade e o excesso de peso foram extremamente prevalentes nesta população. Comparando diversas definições, a prevalência pela definição da AHA/NHLBI é intermédia entre a definição da NCEP-ATP III e da IDF, respetivamente mais baixa e mais elevada. Verificou-se que a concordância entre definições é baixa. A agregação dos fatores de risco que compõem a entidade SM é mais evidente no género feminino e nos indivíduos com mais de 60 anos. Dentro dos componentes de SM, os mais prevalentes foram a hipertensão arterial e a obesidade abdominal, sendo menos prevalentes as alterações lipídicas em provável relação com a elevada utilização de fármacos hipolipemiantes nesta população.

### Prevalência de Doença Coronária

A presença de doença coronária angiograficamente significativa foi relativamente baixa, contudo próxima do relatado em registos recentes dos Estados Unidos da América, denotando uma baixa rentabilidade diagnóstica da angiografia coronária. Constatou-se também no presente estudo as limitações dos testes não invasivos e dos sintomas prévios na estratificação de risco antes de realização de coronariografia comparativamente com a avaliação isolada dos fatores de risco clássicos, sendo que a angiografia coronária não exclui completamente a presença de alterações coronárias, dadas as suas limitações na identificação de algumas placas ateroscleróticas e também não exclui situações de disfunção endotelial e de doença da micro-circulação que podem justificar a presença de testes não invasivos positivos, em particular no género feminino, onde foram mais frequentes os testes de isquémia positivos sem a identificação concomitante de lesões coronárias angiograficamente significativas.

### Grupos Metabólicos e Doença Coronária

Contrariamente ao esperado, a SM não se associou à presença de doença coronária estável significativa, o que contradiz a associação a eventos cardiovasculares previamente descrita, reforçando a ideia de que a SM estará mais relacionada com o desenvolvimento da aterotrombose associada às síndromes coronárias agudas e não tanto como processo de aterosclerose coronária propriamente dito. A presença de doença coronária associou-se sobretudo às alterações do metabolismo glicídico e aos triglicéridos, bem como a outros fatores de risco não modificáveis, em particular a idade e o género. Relativamente às dimensões dos vasos coronários, os parâmetros antropométricos parecem ser os que mais se associam positivamente, registando-se associação inversa com a glicémia. O género não parece ter influência significativa, com exceção de ser mais frequente a presença de vasos de pequeno diâmetro (valores médios  $\leq 2,5$  mm) no género feminino. Contudo, quando analisada a gravidade da doença coronária, os principais fatores predizentes não são os fatores antropométricos, mas sim o género masculino, a diabetes e alterações do colesterol total (directamente) e colesterol HDL (inversamente).

### Grupos Metabólicos e Doença Carotídea

A EIMc da carótida primitiva e a presença de placas carotídeas é mais elevada nos indivíduos diabéticos, estando também ligeiramente aumentada nos doentes com SM. Contudo, a presença de SM não se associou significativamente a aumento da EIMc, embora no género masculino apresenta alguma tendência para associação. De todos os fatores de risco convencionais para doença aterosclerótica, bem como de todos os componentes de SM, apenas a idade e o género sobressaíram como fatores predizentes de aumentos de EIMc, bem como a hiperinsulinémia e os níveis baixos de colesterol HDL. O efeito preponderante da hipertensão arterial não se confirmou no nosso estudo. A associação forte com a idade reforça a ideia de que o aumento da EIMc é essencialmente

um processo de envelhecimento arterial e não um processo de evolução aterosclerótico isolado.

### Doença Sub-clínica Carotídea e Doença Coronária

A EIMc é mais elevada nos doentes com doença coronária angiograficamente significativa. Contudo, como ferramenta isolada, a sua capacidade preditiva para doença coronária é modesta, embora significativamente melhor no género feminino. Quando associada a um modelo preditivo com os fatores de risco cardiovasculares convencionais na população total do estudo, não se verifica melhoria da capacidade preditiva. Contudo, no género feminino, onde as limitações dos testes não invasivos de isquémia miocárdica são mais significativos, verifica-se um incremento de benefício na estratificação de risco pré-angiografia coronária, sobreponível ao benefício obtido com a identificação da presença de placas carotídeas. Assim, embora isoladamente a utilidade da EIMc seja limitada, esta avaliação poderá ser considerada no painel de exames a efetuar em candidatos à realização de angiografia coronária, particularmente do género feminino.

### Resistência à Insulina

A hiperinsulinémia e a resistência à insulina pelo índice HOMA estão relacionadas com o IMC e consequentemente com a presença de obesidade, também se correlacionando de forma independente com os outros componentes de SM. Obtivemos um limiar do índice HOMA para resistência à insulina de 2,66, próximo do referido em outros estudos realizados em populações gerais, bem como para a presença de SM. Constatámos que a presença de SM pela definição da AHA/NHLBI se associa menos à presença de diabetes, em particular no género masculino, em provável relação com a redução do limiar da glicémia em jejum.

Após ajuste para outras variáveis, a resistência à insulina associou-se independentemente à presença de doença coronária angiograficamente significativa.



## **BIBLIOGRAFIA**

---



- 1 – Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The Metabolic Syndrome: Prevalence in Worldwide Populations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America. Metabolic Syndrome: Part 1.* 2004; 33: 351-76.
  - 2 – National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, Overweight, obesity and health risk. *Arch Intern Med* 2000; 160: 898-904.
  - 3 – Berry C, Tardif J, Bourassa M. Coronary heart disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 631-42.
  - 4 – Hartage M, Unger T, Kintscher U. The endothelium and vascular inflammation in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 84-8.
  - 5 – Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosin kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor- $\alpha$ . *J Clin Invest* 1994; 94: 1543-9.
  - 6 – Cusi K, Maezono K, Osman A et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-Kinase- and MAP kinase-mediated signalling in human muscle. *J Clin Invest* 2000; 105: 311-20.
  - 7 – Montagnani M, Ravichandran LV, Chen H, Esposito DL, Quon MJ. Insulin receptor substrate-1 and phosphoinositide-dependent kinase-1 are required for insulin-stimulated production of nitric oxide in endothelial cells. *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1931-42.
  - 8 – Zhang L, Zalewski A, Liu Y, et al. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation* 2003, 108: 472-8.
  - 9 – Giuliano D, Marfella R, Coppola L, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95: 1783-90.
  - 10 – Griedling K, Fitzgerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part I: basic mechanisms and in vivo monitoring of ROS. *Circulation* 2003; 108: 1912-16.
  - 11 – Kylin E. Studien ueber des Hypertonie-Hyperglyka "mie-Hyperurika" miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin.* 1923, 44: 105-27.
  - 12 – Vague J, Combes R, Tramon M, Angeletti S, et al. In *Medical complications of obesity*. Edited by M Mancini, B Lewis and F Contaldo. London. Academic Press, 1979.
  - 13 - Himsworth HP. The syndrome of diabetes and its causes. *Lancet* 1949; 1: 465-73.
  - 14 – Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37: 1595-607.
-

- 15 - Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-2752.
- 16 - Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
- 17 - Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
- 18 - National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106; 3143-3421.
- 19 - Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insuline resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9: 237-52.
- 20 – Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-80.
- 21 – American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:S4-42.
- 22 – Kajikawa Y, Ikeda M, Takemoto S, Tomoda J, Ohmaru N, Kusachi S. Association of circulating levels of leptin and adiponectin with metabolic syndrome and coronary heart disease in patients with various coronary risk fators. *Int Heart J* 2011; 52: 17-22.
- 23 – Rotter V, Nagaev I, Smith U. Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis fator-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin resistance subjects. *J Bio Chem* 2003; 278: 4577-84.
- 24 – Smith U, Andersson C, Gustafson B. Adipokinesm systemic inflammation and inflamed adipose tissue in obesity and insulin resistance. *Int Congr Ser* 2007; 1303; 31-4.
- 25 – Bays HE, Gonzalez-Campoy JM, Bray GA, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hyperthophy and increased visceral adiposity. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2008; 6: 343-68.
-



- 26 – Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q, Considine RV. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5452-55.
- 27 – Azuma K, Katsukawa F, Oguchi S, Murata M, Yamazaki H, Shimada A, Saruta T. Correlation between serum resistin levels and adiposity in obese individuals. *Obes Res* 2003; 1: 997-1001.
- 28 – Vozarova de Court, Degawa-Yamauchi M, Considine RV, Tataranni PA. High serum resistin is associated with an increase in adiposity but not a worsening of insulin resistance in Pima Indians. *Diabetes* 2004; 53: 1279-84.
- 29 – Yannakoulia M, Yiannakouris N, Bluber S, Matalas AL, Klimis-Zacas D, Mantzoros CS. Body fat mass and macronutrients intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1730-6.
- 30 – Kusminski CM, McTernan PG, Kumar S. Role of resistin in obesity, insulin resistance and type II diabetes. *Clin Sci (Lond.)* 2005; 109: 243-56.
- 31 – Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 2004; 1: e45.
- 32 – Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation* 2005; 111: 932-9.
- 33 – Krecki R, Krzeminska-Pakula M, Peruga JZ, et al. Elevated resistin opposed to adiponectin or angiotensin plasma levels as a strong independent predictive factor for the occurrence of major adverse cardiac and cerebrovascular events in patients with stable multivessel coronary artery disease over 1-year follow-up. *Med Sci Monit* 2011; 17: CR26-32.
- 34 – Costandi J, Melone M, Zhao A, Rashid S. Human resistin stimulates hepatic over-production of atherogenic ApoB-containing lipoprotein particles by enhancing ApoB stability and impairing intracellular insulin signaling. *Circ Res* 2011; 108: 727-42.
- 35 – Despres JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol* 2007; 6: 51-9.
- 36 – Fox CS, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2007; 116: 39-48.
-

- 37 – Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1225-36.
- 38 – Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Diabetic dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 238-46.
- 39 – Nozue T, Michishita I, Ishibashi Y, et al. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is a useful marker of metabolic syndrome in patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 202-7.
- 40 – Kim KH, Zhao L, Moon Y, Kang C, Sul HS. Dominant inhibitory adipocyte-specific secretory factor (ADSF)/resistin enhances adipogenesis and improves insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 6780-5.
- 41 – Kim KH, Lee K, Moon YS, Sul HS. A cystein-rich adipose tissue-specific secretory factor inhibits adipocyte differentiation. *J Biol Chem* 2001; 276: 11252-6.
- 42 – Mandutcanu I, Pirvulescu M, Gan AM, et al. Similar effects of resistin and high glucose on P-selectine and fractalkine expression and monocyte adhesion in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391: 1443-8.
- 43 – Sheng CH, Di J, Jin Y, Zhang YC, Wu M, Sun Y, Zhang GZ. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 2008; 33: 135-43.
- 44 – Lewis GF, Carpentier A, Adeli K, Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002; 23: 201-29.
- 45 – Phillips SA, Kung JT. Mechanisms of adiponectin regulation and use as a pharmacological target. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10: 1-8.
- 46 – Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al. Distinct vascular and metabolic effects of different classes of anti-hypertensive drugs. *Int J Cardiol* 2010; 140: 73-81.
- 47 – Jung HS, Youn BS, Cho YM, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on the plasma concentrations of resistin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2005; 54: 314-20.
- 48 – Ohbayashi H. Pitavastatin improves serum resistin levels in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 87-93.

- 49 – Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationship between insulin resistance and endothelial dysfunction. Molecular and pathophysiological mechanism. *Circulation* 2006; 113: 1888-904.
- 50 – Kataoka Y, Yasuda S, Morii I, et al. Quantitative coronary angiographic studies of patients with angina pectoris and impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2005; 28: 2217-22.
- 51 – Anderson J, Horne B, Jones H, et al. Which features of metabolic syndrome predict the prevalence and clinical outcomes of angiographic coronary artery disease? *Cardiology* 2004; 101: 185-193.
- 52 – Wilson P, D'Agostino R, Parise H, Sullivan L, Meigs J. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-72.
- 53 – Amano T, Matsubara T, Uetani T, et al. Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1149-56.
- 54 – Zarich S, Luciano C, Hulford J, Abdullah A. Prevalence of metabolic syndrome in young patients with acute myocardial infarction: does the Framingham Risk Score underestimate cardiovascular risk in this population? *Diabetes Vasc Res* 2006; 3: 103 – 7.
- 55 – Chung EH, Curran PJ, Sivasankaran S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients  $\leq 45$  years of age with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1052 – 5.
- 56 – Espinola-Klein C, Rupprecht H, Bickel C, et al. Impact of metabolic syndrome on atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1623-28.
- 57 – Kasai T, Miyauchi K, Kurata T, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome for long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Circ J.* 2006; 70: 1531 – 7.
- 58 – Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 403-14.
- 59 – Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006; 119: 812-9.
- 60 – Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1113-32.

- 61 – Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066-72.
- 62 – Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Diab Rev* 2005; 1. 137-43.
- 63 – Lakka HM, laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
- 64 – Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diab Care* 2001; 24: 683-9.
- 65 – Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C- reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14.719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-7.
- 66 – Arca M. Atorvastatin efficacy in the prevention of cardiovascular events in patients with diabetes mellitus and/or metabolic syndrome. *Drugs* 2007; 67 (suppl 1): 43-54.
- 67 – Petersen JL, Yow E, Aljaroudi W, et al. Metabolic syndrome is not associated with increased mortality or cardiovascular risk in non-diabetic patients with a new diagnosis of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 165-72.
- 68 – Klein BE, Klein R, Lee, KE. Components of the metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease and diabetes in Beaver Dam. *Diab Care* 2002; 25: 1790-4.
- 69 – Sealy CH, Koch L, Schmid F, et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. *Diab Care* 2006; 29: 901-7.
- 70 – Sealy CH, Rein P, Drexel H. The metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: experiences with the new diagnostic criteria from the International Diabetes Federation. *Horm Metab Res* 2007; 39: 642-50.
- 71 – Deedwania P, Barter P, Cannena R, et al. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the Treating to New Targets study. *Lancet* 2006; 368: 919-28.
- 72 – Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, et al. metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2003; 108: 414-9.
-

- 73 – Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644-50.
- 74 – Baldassarre D, Werba JP, Castelnuevo S, et al. The metabolic syndrome predicts carotid intima-media thickness no better than the sum of individual risk factors in a lipid clinic population. *Atherosclerosis* 2010; 210: 214-9.
- 75 – McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, Chu J, Lamendola C, Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003; 139: 802-9.
- 76 – Shen BJ, Todaro JF, Niaura R, et al. Are metabolic risk factors one unified syndrome? Modeling the structure of the metabolic syndrome X. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 701-11.
- 77 - Lawlor D, Smith G, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2006; 49: 41-8.
- 78 – Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 399-404.
- 79 – Johnson LW, Weinstock RS. The metabolic syndrome: concepts and controversy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1615-20.
- 80 – Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7.
- 81 – Lawlor DA, Ebrahim S, Davey SG. The metabolic syndrome and coronary heart disease in older women: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabet Med* 2004; 21: 906 – 13.
- 82 – Tanko LB, Bagger YZ, Qin G, et al. Enlarged waist combined with elevated triglycerides is a strong predictor of accelerated atherogenesis and related cardiovascular mortality in postmenopausal women. *Circulation* 2005; 111: 1883 – 90.
- 83 – Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 2010; 170: 478-84.
-

84 – Yarnell JW, Patterson CC, Bainton D, Sweetnam PM. Is metabolic syndrome a discrete entity in the general population? Evidence from the Caerphilly and Speedwell population studies. *Heart* 1998; 79: 248-52.

85 – Alexander CM, Landsman PB, Teutsch Sm, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes and prevalence of coronary heart disease among NANHES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52: 1210-4.

86 – Simons SA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Is prediction of cardiovascular and all-cause mortality genuinely driven by the metabolic syndrome, and independently from its component variables? The Dubbo study. *Heart Lung Circ* 2011; 20: 214-9.

87 – World Health Organization on behalf of the European Observatory of Health Systems and Policies. Health in the European Union. Trends and Analysis. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2009.

88 – Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.

89 – Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, et al. European Society of Cardiology Guidelines of the Fourth Joint European Societies' Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Dis Prev Rehab* 2007; 41 (Suppl 2).

90 – Berry JD, Liu K, Folsom AR, et al. Prevalence and progression of subclinical atherosclerosis in younger adults with low short-term but high lifetime estimated risk for cardiovascular disease: the artery risk development in young adults study and multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation* 2009; 119: 382-9.

91 – Kotsis V, Pitiriga V, Stabouli S, et al. Carotid artery intima-media thickness could predict the presence of coronary artery lesions. *Am J Hypert* 2005; 18: 601-6.

92 – The Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Developed in Collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima-media thickness testing. *Atherosclerosis* 2011; 214: 43-6.

93 – Pollex R, Al-Shali K, House A, et al. Relationship of the metabolic syndrome to carotid ultrasound traits. *Cardiovascular Ultrasound* 2006; 4: 28-34.

- 94 – Skilton M, Moulin P, Sérusclat A, Nony P, Bonnet F. Comparison of the NCEP-ATPIII, IDF and AHA/NHLBI with hypercholesterolemia or at risk of CVD: evidence for sex-specific differences. *Atherosclerosis* 2007; 190: 416-22.
- 95 – Correia F, Poinhos R, Freitas P, et al. Prevalência da Síndrome Metabólica: comparação entre os critérios ATP III e IDF numa população feminina com obesidade severa. *Acta Med Port* 2006; 19: 289-93.
- 96 – Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health* 2003; 117: 430-7.
- 97 – Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalência da Síndrome Metabólica na cidade do Porto. *Rev Port Cardiol* 2004; 23: 45-52.
- 98 – Santos AC, Lopes C, Guimarães JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes* 2005; 29:1452-6.
- 99 – Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. *Preventive Medicine* 2007; 44: 328-34.
- 100 – von Hafe P, Lopes C, Maciel MJ, Barros H. The clustering of cardiovascular risk factors in the urban population of Porto. *Acta Med Port* 1998; 11: 1059-64.
- 101 – Monteiro S, Dias P, Madeira S, et al. Síndrome Metabólica numa consulta de dislipidémias. *Rev Port Cardiol* 2006; 25: 821-31.
- 102 – Santos AC, Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diab Vasc Dis Res* 2007; 4: 320-7.
- 103 – Cortez-Dias N, Martins S, Fiuza M. Síndrome Metabólica: um conceito em evolução. *Rev Port Cardiol* 2007; 26: 1409-21.
- 104 – Cigolini M, Seidell J, Targher G, et al. Fasting serum insulin in relation to components of the metabolic syndrome in European healthy men: The European Fat Distribution Study. *Metabolism* 1995; 44: 35-40.
- 105 – Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.

- 106 – Takahashi F, Hasebe N, Kawashima E, et al. Hyperinsulinemia is an independent predictor for complex atherosclerotic lesions of thoracic aorta in non-diabetic patients. *Atherosclerosis* 2005; 55: 345-51.
- 107 – American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010; 3 (Supl 1): S4-S10.
- 108 – Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.
- 109 – Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical application of non-invasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vascular Medicine* 2006; 11: 201-11.
- 110 – Fiúza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A (em nome dos investigadores do estudo VALSIM). Síndrome Metabólica em Portugal: Prevalência e Implicações no Risco Cardiovascular – Resultados do Estudo VALSIM. *Rev Port Cardiol* 2008; 27: 1495 – 529.
- 111 – Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiuza M. Prevalência, tratamento e controlo da diabetes mellitus e dos fatores de risco associados nos cuidados de saúde primários em Portugal. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 509-37.
- 112 – Al Badarin FJ, From AM, McCully RB, Lopez-Jimenez F. Likelihood of obstructive coronary disease in metabolic syndrome patients with abnormal stress echocardiography. *Int J Cardiol* 2011; 152: 207-11.
- 113 – Rein P, Vonbank A, Saely CH, et al. Relation of albuminuria to angiographically determined coronary arterial narrowing in patients with and without type 2 diabetes mellitus and stable or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011; 107: 1144-9.
- 114 – Chen ZW, Quan JY, Jian Y. Prevalence and severity of coronary artery disease in diabetic patients with aortic valve calcifications. *Acta Cardiol* 2011; 66: 15-20.
- 115 – Stein JH, Korcarz CE, Hurst T, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiography* 2008; 21: 93-111.
-



- 116 – O’Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
- 117 – Howard G, Sharrett A, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-media thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1993; 24: 1297-304.
- 118 – Tzou WS, Douglas PS, Srinivasan SR, et al. Distribution and predictors of carotid artery intima-media thickness in young adults: the Bogalusa Heart Study. *Prev Cardiol* 2007; 10: 181-9.
- 119 – Simon A, Gariepy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20: 159-69.
- 120 – Denarie N, Gariepy J, Chironi G, et al. Distribution of ultrasonographically-assessed dimensions of common carotid arteries in healthy adults of both sexes. *Atherosclerosis* 2000; 148: 297-302.
- 121 – Mohan V, Ravikumar R, Shanthirani CS, Deepa R. Intimal medial thickness of the carotid artery in South Indian diabetic and non-diabetic subjects: The Chennai Urban Population Study (CUPS). *Diabetologia* 2000; 43: 494-9.
- 122 – Antonini-Canterin F, La Carrubba S, Gullace G, et al. Association between carotid atherosclerosis and Metabolic Syndrome: Results from the ISMIR Study. *Angiology* 2010; 61: 443-8.
- 123 – Kato M, Dote K, Naganuma T, et al. Clinical predictors of culprit plaque rupture assessed on intravascular ultrasound in acute coronary syndromes. *Circ J* 2010; 74: 1936-42.
- 124 – Della-Morte D, Gardener H, Denaro F. Metabolic syndrome increases carotid artery stiffness: the Northern Manhattan Study. *Int J Stroke* 2010; 5: 138-44.
- 125 – Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362: 886-95.
- 126 – Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tromilehto J, Kuulasmaa K. Education level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Publ Health* 2000; 90: 1260-8.
- 127 – Seidell JC. Obesity, insulin resistance and diabetes: a worldwide epidemic. *Br J Nutr* 2000; 83 (Suppl 1): S5-S8.
-

- 128 – Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999; 282: 1523-9.
- 129 – do Carmo I, dos Santos O, Camolas J, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003 – 2005. *Obes Rev* 2008; 9: 11-9.
- 130 – World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1997.
- 131 – Balkau B, Deanfield JE, Despres JP, et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168.000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007; 116: 1942-51.
- 132 – Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-9.
- 133 – Pannier B, Thomas F, Eschwege E, et al. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the “SYMFONIE” study. *Diabetes Metab* 2006; 32: 467-74.
- 134 – Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 797-806.
- 135 – Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49: 2387-46.
- 136 – Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med* 2007; 46: 643-8.
- 137 – Butler J, Rodondi N, Zhu Y, et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1595-602.
- 138 – Martinez-Larrad MT, Fernandez-Perez C, Gonzalez-Sanchez JL, et al. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005; 125: 481-6.
- 139 – Martinez CJ, Franch NJ, Romero OJ, Canovas DC, Gallardo MA, Paez PM. Prevalence of metabolic syndrome in the adult population of Yecla (Murcia). Degree of agreement between three definitions of it. *Aten Primaria* 2006; 38: 72-9.
- 140 – Calbo Mayo JM, Terrance de Juan I, Fernandez JP, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain). *Rev Clin Esp* 2007; 207: 64-8.
-

- 141 – Boronat M, Chirino R, Varillas VF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med* 2005; 22: 1751-6.
- 142 – Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Benetos A. Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62000 subjects. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190: 685-97.
- 143 – Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005; 15: 250-4.
- 144 – Bo S, Ciccone G, Pearce N, et al. Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome in a population of adult asymptomatic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75: 362-5.
- 145 – Cicero AF, Nascetti S, Noera G, Gaddi AV. Metabolic syndrome prevalence in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006; 16: e5-e6.
- 146 – Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicenter Study. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 397-405.
- 147 – Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745-9.
- 148 – DECODE study group. Prevalence of the metabolic syndrome in populations of Asian origin. Comparison of the IDF definition with the NCEP definition. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 76: 57-67.
- 149 – Pajak A, Williams OD, Broda G, et al. Changes over time in blood lipids and their correlate in Polish rural and urban populations: the Poland-United States Collaborative Study in cardiopulmonary disease epidemiology. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 115-24.
- 150 – Ettinger WH, Wahl PW, Kuller LH, et al. Lipoprotein lipids in older people. Results from the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1992; 86: 858-69.
- 151 – Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, Barter PJ. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol* 2010; 105: 69-76.
- 152 – Brown LM, Clegg DJ. Central effects of estradiol in the regulation of food intake. Body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 122: 65-73.
-

- 153 – Phillips GB, Jing T, Heymsfield SB. Does insulin resistance, visceral adiposity, or a sex hormone alteration underlie the metabolic syndrome? Studies in women. *Metabolism* 2008; 57: 838-44.
- 154 – Maturana MA, Buda V, Lhullier F, Spritzer PM. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in elderly post-menopausal women. *Metabolism* 2008; 57: 961-5.
- 155 – Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Ennelot-Vonk MH, van der Schaw VT. Testosterone, sex-hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 189-207.
- 156 – Lorenzo C, Serrano-Rios M, Martinez-Larrad MT, et al. Central adiposity determines prevalence differences of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2003; 11: 1480-7.
- 157 – Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141: 421-31.
- 158 – Gerstein HC, Pogue J, Mann JF, et al. The relationship between dysglycaemia and cardiovascular and renal risk in diabetic and non-diabetic participants in the HOPE study: a prospective epidemiological analysis. *Diabetologia* 2005; 48: 1749-55.
- 159 – Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
- 160 – Gardete-Correia L, Boavida JM, Raposo JF, et al. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB Study. *Diabet Med* 2010; 27: 879-81.
- 161 – DECODE Study Group. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003; 26: 61-9.
- 162 – Bernstein SJ, Laouri M, Hilborne LH, et al. Coronary angiography: a literature review and rating of appropriateness and necessity. Santa Monica, CA: RAND 1992.
- 163 – Kemp HG, Kronmal RA, Vlietsra RE, Frye RL. Seven-year survival of patients with normal or near-normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83.
- 164 – Johnson LW, Krone R. Cardiac catheterization 1991: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cather Cardiovasc Diagn* 1993; 28: 219-20.

- 165 – Bugiardini R, Merz CB. Angina with “normal” coronary arteries. A changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-84.
- 166 – Shaw LE, Shaw RE, Merz NB, et al. Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology – National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008; 117: 1787-801.
- 167 – Graf S, Khorsand A, Gwechenberger M, et al. Typical chest pain and normal coronary angiogram: cardiac risk factor analysis versus PET for detection of microvascular disease. *J Nucl Med* 2007; 48: 175-81.
- 168 – Axtell AL, Gomari FA, Cooke JP. Assessing endothelial vasodilator function in the Endo-PAT 2000. *J Vis Exp* 2010; 44: 2167.
- 169 – Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored women’s ischemia syndrome evaluation [WISE] study angiographic core laboratory. *Am J Cardiol* 2001; 87: 937-41.
- 170 – Maynard C, Fisher LD, Passamani ER, Pullum T. Blacks in the Coronary Artery Surgery Study: risk factors and coronary artery disease. *Circulation* 1986; 74: 64-71.
- 171 – Mathew J, Krishna A, Hallak AA, Kilaru P, et al. Clinical and angiographic findings in black patients with suspected coronary artery disease. *Int J Cardiol* 1997; 62: 251-7.
- 172 – Peniston RL, Adams-Campbell A, Fletcher JW, et al. Coronary arteriographic findings in black patients and risk markers for coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 127: 552-9.
- 173 – Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008; 300: 1765-73.
- 174 – Timóteo A, Santos R, Lima S, Mamede A, Fernandes R, Ferreira R. Será que a definição de Síndrome Metabólica pela International Diabetes Federation melhora a capacidade preditora para doença coronária e do espessamento da íntima-média carotídea? *Rev Port Cardiol* 2009; 28: 173-81.
- 175 – Laclaustra M, Ordonez B, Leon M, et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease among Spanish male workers: a case-control study of MESYAS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012; 22: 510-6.

176 – Protopsaltis T, Nikolopoulos G, Dimou E, et al. Metabolic syndrome and its components as predictors of all-cause mortality and coronary heart disease in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis* 2007; 195: 189-94.

177 – Tong PC, Kong AP, So WY, et al. The usefulness of International Diabetes Federation and the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III definitions of the metabolic syndrome in predicting coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1206-11.

178 – Zornitzki T, Ayzenberg O, Gandelman G, et al. Diabetes, but not the metabolic syndrome, predicts the severity and extent of coronary artery disease in women. *QJM* 2007; 100: 575-81.

179 – Sattar N, McConnachi A, Shaper AG, et al. Can metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. *Lancet* 2008; 371: 1927-35.

180 – Virmani R, Burke AP, Farb A, Kilodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: C13-C18.

181 – Amano T, Matsubara T, Uetani T, et al. Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1149-56.

182 – Yamagishi M, Terashima M, Awano K, et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 106-11.

183 – Zornitzki T, Ayzenberg O, Gandelman G, et al. Diabetes, but not the metabolic syndrome, predicts the severity and extent of coronary artery disease in women. *QJM* 2007; 100: 575-81.

184 – Ertek S, Cicero AF, Cesur M, et al. The severity of coronary atherosclerosis in diabetic and non-diabetic metabolic syndrome patients diagnosed according to different criteria and undergoing elective angiography. *Acta Diabetol* 2011; 48: 21-7.

185 – Khan UI, Wang D, Thurston RC, et al. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at risk" overweight and obese women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Atherosclerosis* 2011; 217: 179-86.

186 – Alberti KG, Eckel RH, Grundy Sm, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention;

---

National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.

187 – Onat A, Can G, Hergenc G, Yazici M, Karabulut A, Albayrak S. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1119-25.

188 – Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60.

189 – Segal KR, Landt M, Klein S, Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes* 1996; 45: 988-91.

190 – van Dielen FM, van't Veer C, Schols AM, Soeters PB, Buurman WA, Greve JW. Increased leptin concentrations correlate with increased concentrations of inflammatory markers in morbidly obese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1759-66.

191 – Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006; 114: 623-9.

192 – Wildman RP, McGinn AP, Lin J, et al. Cardiovascular disease risk of abdominal obesity versus metabolic abnormalities. *Obesity* 2011; 19: 853-60.

193 – Adams KF, Schatzkin A, Harris TB, et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763-78.

194 – Jee SH, Sull JW, Park J, et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779-87.

195 – Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1867-72.

196 – Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, et al. The impact of obesity on the short-term and long-term outcome after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 578-84.

197 – Gurm HS, Brennan DM, Booth J, et al. Impact of body mass index on outcome after percutaneous coronary interventions (the obesity paradox). *Am J Cardiol* 2002; 90: 42-5.

198 – Nikolsky E, Stone GW, Grines CL, et al. Impact of body mass index on outcome after primary angioplasty in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006; 151: 168-75.

- 199 – Timóteo AT, Ramos R, Toste A, Oliveira JA, Ferreira ML, Ferreira RC. Impacto da obesidade nos resultados após angioplastia primária em doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 999-1008.
- 200 – Rubinstein R, Halon DA, Jaffe R, et al. Relation between obesity and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1277-80.
- 201 – Niraj A, Pradhan J, Fakury H, Veeranna V, Afonso L. Severity of coronary artery disease in obese patients undergoing coronary angiography: “obesity paradox” revisited. *Clin Cardiol* 2007; 30: 391-6.
- 202 – Artham SM, Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and hypertension, heart failure, and coronary heart disease – risk factor, paradox, and recommendations for weight loss. *The Oschner Journal* 2009; 9: 124- 32.
- 203 – Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007; 120: 863-70.
- 204 – Barret-Connor E, Khaw KT. Is hypertension more benign when associated with obesity? *Circulation* 1985; 72: 53-60.
- 205 – Mohamed-Ali V, Goodrick S, Bulmer K, et al. Production of soluble tumor necrosis factor receptors by human subcutaneous adipose tissue in vivo. *Am J Physiol* 1999; 277: E971-E975.
- 206 – Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA. Body mass index and metabolic risk factors for coronary heart disease in women. *Eur Heart J* 2001; 22: 46-55.
- 207 – Seideel JC, Périusse L, Després JP, Bouchard C. Waist and hip circumferences have independent and opposite effects on cardiovascular disease risk factors: The Quebec Family Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 315-21.
- 208 – Tilg H, Hotamisligil GS. Nonalcoholic fatty liver disease: cytokine-adipokine interplay and regulation of insulin resistance. *Gastroenterology* 2006; 131: 934-45.
- 209 – McCarty MF. A paradox resolved: the post prandial model of insulin resistance explains why gynoid adiposity appears to be protective. *Med Hypoth* 2003; 61: 173-6.
- 210 – Laclaustra M, Corella D, Ordovas JM. Metabolic syndrome pathophysiology: the role of adipose tissue. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007; 17: 125-39.
- 211 – Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: S64-S73.
-



- 212 – Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 364-74.
- 213 – Petronio AS, Musumeci G, Limbruno U, et al. Coronary angioplasty in women: risk factors and sex-related differences in coronary anatomy evaluated with intravascular ultrasonography. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 71-7.
- 214 – Yang F, Minutello RM, Bhagan S, Sharma A, Wong SC. The impact of gender on vessel size in patients with angiographically normal coronary arteries. *J Interv Cardiol* 2006; 19: 340-4.
- 215 – Herity NA, Lo S, Lee DP, et al. Effect of a change in gender on coronary arterial size. A longitudinal intravascular ultrasound study in transplanted hearts. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1539-46.
- 216 – Dhawan J, Bray CL. Are asian coronary arteries smaller than Caucasian? A study on angiographic coronary artery size estimation during life. *Int J Cardiol* 1995; 49: 267-9.
- 217 – Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Coronary artery size and disease in UK south asian and Caucasian men. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2006; 29: 492-5.
- 218 – Vlietstra RE, Frye RL, Kronmal RA, Sim DA, Tristani FE, Killip T 3<sup>rd</sup>. Risk factors and angiographic coronary artery disease: a report from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *Circulation* 1980; 62: 254-61.
- 219 – Bayturan O, Tuzcu M, Uno K, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1735-9.
- 220 – Stern MP, Williams K, Hunt KJ. Impact of diabetes/metabolic syndrome in patients with established cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2005; 6 (Suppl): 3-6.
- 221 - Pajunen P, Nieminen MS, Taskinen MR, Syvanne M. Quantitative comparison of angiographic characteristics of coronary artery disease in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus compared with matched nondiabetic control subjects. *Am J Cardiol* 1997; 80: 550-6.
- 222 – Pajunen P, Taskinen MR, Nieminen MS, Syvanne M. Angiographic severity and extent of coronary artery disease in patients with type 1 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1080-5.

- 223 – Timóteo AT, Toste A, Araújo A, Ferreira RC. Expressão da aterosclerose sub-clínica para diferentes fatores de risco cardiovasculares em populações jovens. *Rev Port Cardiol* 2010; 29: 1181-90.
- 224 – Heiss G, Sharett AR, Barnes R, Chambles LE, Szkolo M, Alzola C, and the ARIC Investigators. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: association with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250-6.
- 225 – Held C, Hjerdahl P, Eriksson SV, Björkander I, Forslund L, Rehnquist N. Prognostic implications of intima-media thickness and plaques in the carotid and femoral arteries in patients with stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2001; 22: 11-4.
- 226 – Wei M, Gonzalez C, Haffner SM, O'Leary DH, Stern MP. Ultrasonographically assessed maximum carotid artery wall thickness in Mexico City residents and Mexican Americans living in San Antonio, Texas. Association with diabetes and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 1388-92.
- 227 – Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC. Carotid atherosclerosis, intima-media thickness and risk factors – an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002; 164: 89-94.
- 228 – Howard B, Burke GL, Evans GW, et al. Relationship of intima-media thickness among sites within the carotid artery as evaluated by B-mode ultrasound. *Stroke* 1994; 25: 1581-7.
- 229 – Kablak-Ziembicka A, Przewlocki T, Tracz W, et al. Gender differences in carotid intima-media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1217-22.
- 230 – Sutton-Tyrrell K, Lassila HC, Meilahn E, Bunker C, Matthews KA, Kuller LH. Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause. *Stroke* 1998; 29: 1116-21.
- 231 – Lassila HC, Sutton-Tyrrell K, Matthews K, Wolfson SK, Kuller HL. Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in healthy post-menopausal women. *Stroke* 1997; 28: 513-7.
- 232 – Lousinha A, Timóteo AT, Ramos R, Santos R, Ferreira RC. Avaliação da espessura íntima-média carotídea em mulheres pós-menopausa com perturbações metabólicas. *Rev Port Cardiol* 2009; 28 (Supl. I): I-101.

- 233 – Dullaart R, Kappelle P. Carotid intima media thickness is associated with plasma adiponectin but not with the leptin:adiponectin ratio independently of metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2010; 211: 393-6.
- 234 – Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30: 182-5.
- 235 – Nguyen-Thanh HT, Benzaquen BS. Screening for subclinical coronary artery disease measuring carotid intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1383-8.
- 236 – Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-9.
- 237 – Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, Rosamond W, Szklo M, Sharrett AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 483-94.
- 238 – Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, Sharrett AR, Shahar E, Nieto FJ, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 478-87.
- 239 – Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: The Rotterdam study. *Circulation* 1997; 96: 1432-7.
- 240 – O'Leary DH, Polak JF, Kronrad RA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke* 1996; 27: 224-31.
- 241 – Knoflach M, Kiechl S, Penz D, et al. Cardiovascular risk factors and atherosclerosis in young women. Atherosclerosis risk factors in female youngsters (ARYF study). *Stroke* 2009; 40: 1063-9.
- 242 – Kawamoto R, Tomita H, Inoue, Ohtsuka N, Kamitani A. Metabolic syndrome may be a risk factor for early carotid atherosclerosis in women but not in men. *J Atheroscler Thromb* 2007; 14: 36-43.
- 243 – Sipila K, Moilanen L, Nieminen T, et al. Metabolic syndrome and carotid intima media thickness in the Health 2000 Survey. *Atherosclerosis* 2009; 204: 276-81.

- 244 – Baldassarre D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-30.
- 245 – Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, et al. Association of combinations of lipid parameters with carotid intima-media thickness and coronary artery calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1034-41.
- 246 – Paras E, Mancini GB, Lear SA. The relationship of three common definitions of the metabolic syndrome with sub-clinical carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2008; 198: 228-36.
- 247 – Vega GL, Grundy SM. Does measurement of apolipoprotein B have a place in cholesterol management? *Arteriosclerosis* 1990; 10: 668-71.
- 248 – Abate N, Vega GL, Grundy SM. Variability in cholesterol content and physical properties of lipoproteins containing apolipoprotein B-100. *Atherosclerosis* 1993; 104: 159-71.
- 249 – Hoenig MR. Implications of the obesity epidemic for lipid lowering therapy: non-HDL cholesterol should replace LDL cholesterol as the primary therapeutic target. *Vasc Health Risk Manage* 2008; 4: 143-56.
- 250 – Junyent M, Zambon D, Gilabert R, Nunez I, Cofan M, Ros E. Carotid atherosclerosis and vascular age in the assessment of coronary heart disease risk beyond the Framingham Risk Score. *Atherosclerosis* 2008; 196: 803-9.
- 251 – Timoteo A, Galrinho A, Miranda F, et al. Clinical predictors of carotid intima-media thickness. *Eur J Cardiovasc Prev Rehab* 2007; 14 (Suppl 1): S58.
- 252 – Polak JF, Person SD, Wei GS, et al. Segment-specific association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Stroke* 2010; 41: 9-15.
- 253 – Spence ID, Eliasziw M, Di Cicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke* 2002; 33: 2916-22.
- 254 – Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis* 2005; 178: 319-25.

- 255 – Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 293-302.
- 256 – Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999; 282: 2035-42.
- 257 – Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, Laurberg JM, Falk E. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke* 2007; 38: 2698-705.
- 258 – Nguyen QM, Toprak A, Xu JH, Srinivasan SR, Chen W, Berenson GS. Progression of segment-specific carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2011; 107: 114-19.
- 259 – Hirano MH, Nakamura T, Kitta Y, et al. Short-term progression of maximum intima-media thickness of carotid plaque is associated with future coronary events in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2011; 215: 507-12.
- 260 – Paramsothy P, Katz R, Owens DS, et al. Age modification of the association of lipoprotein, lipid, and lipoprotein ratio with carotid intima-media thickness (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – MESA). *Am J Cardiol* 2012; 109: 658-64.
- 261 – Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Stizer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-67.
- 262 – Wyman RA, Mays ME, McBride ME, Stein JH. Ultrasound-detected carotid plaque as a predictor of cardiovascular events. *Vasc Med* 2006; 31: 123-30.
- 263 – Greenland P, Abrams J, Aurigemma CP, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: non-invasive tests of atherosclerosis burden: Writing Group III. *Circulation* 2000; 101: E16- E22.
- 264 – Taylor AJ, Merz CN, Udelson JE. 34<sup>th</sup> Bethesda Conference: Executive summary – can atherosclerosis imaging techniques improve the detection of patients at risk for ischemic heart disease? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1860-2.
- 265 – Touboul PJ, Labreuche J, Vicat E, Amarenco F. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke* 2005; 36: 1741-5.
-

- 266 – Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Stitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke* 2006; 37: 87-92.
- 267 – Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerosis progression. *Circulation* 1993; 87: 1156-65.
- 268 – Kitamura A, Iso H, Imano H, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke* 2004; 35: 2788-94.
- 269 – Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Heldblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med* 2005; 257: 430-7.
- 270 – van der Meer J, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 2004; 109: 1089-94.
- 271 – Belcaro G, Nicolaides AN, Ramaswami G, et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFE-CAVE study (1)). *Atherosclerosis* 2001; 156: 379-87.
- 272 – Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med* 2008; 168: 1333-9.
- 273 – Salonen T, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 1245-9.
- 274 – Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Heldblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis* 2005; 179: 325-31.
- 275 – Simon A, Chirioni G, Levenson J. Performance of sub-clinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. *Hypertension* 2006; 48: 392-6.
- 276 – Inaba Y, Chen JA, Bergmann SR. Carotid plaque, compared with carotid intima-media thickness, more accurately predicts coronary artery disease events: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2012; 220: 128-33.
- 277 – Prati P, Tosetto A, Vanuzzo D, Bader G, Casaroli M, Canciani L, Castellani S, Touboul FJ. Carotid intima media thickness and plaques can predict the occurrence of ischemic cerebrovascular events. *Stroke* 2008; 39: 2470-6.
-

- 278 – Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaques, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: The British Regional Heart Study. *Stroke* 1999; 30: 841-50.
- 279 – Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1037-43.
- 280 – Johnsen SH, Mathiesen BB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromso Study. *Stroke* 2007; 38: 2873-80.
- 281 – Finn AV, Kolodgic FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 177-81.
- 282 – Spence ID, Barnett PA, Bulman DE, Hegele RA. An approach to ascertain probands with a non traditional risk factor for carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 144: 429-34.
- 283 – Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, et al. Mannheim Intima-media Thickness Consensus. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 346-9.
- 284 – Negi SI, Nambi V. The role of carotid intimal thickness and plaque imaging in risk stratification for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2012; 14: 115-23.
- 285 – Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005; 46: 454-62.
- 286 – Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging – major shareholders in cardiovascular disease enterprises, part I: aging arteries, a “set up” for vascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 139-46.
- 287 – Coskun U, Yildiz A, Esen OB, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and coronary angiographic findings: a prospective study. *Cardiovascular Ultrasound* 2009; 7: 59-63.
- 288 – Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004; 90: 1286-90.
- 289 – Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1600-7.
-

- 290 – Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler e. Clinical application of non-invasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 943-54.
- 291– Naghavi M, Falk E, Mecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient-Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force Report. *Am J Cardiol* 2006; 98: 2H-15H.
- 292 - United States Preventive Services Task Force. Using non-traditional risk factors in coronary heart disease risk assessment. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 474-82.
- 293 – Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 496-507.
- 294 – Lorenz MW, Schaefer C, Steinmetz H, Sitzer M. Is carotid intima media thickness useful for individual prediction of cardiovascular risk? Ten-year results from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2041-8.
- 295 – Lau KK, Chan YH, Yiu KH, et al. Incremental predictive value of vascular assessments combined with the Framingham risk score for prediction of coronary events in subjects of low-intermediate risk. *Postgrad Med J* 2008; 84: 153-7.
- 296 – Irie Y, Katakami N, Kaneto H, et al. Maximum carotid intima-media thickness improves the predictor ability of coronary artery stenosis in type 2 diabetic patients without history of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012; 221: 438-44.
- 297 – The Society of Atherosclerosis Imaging and Prevention, Developed in Collaboration with the International Atherosclerosis Society. Appropriate use criteria for carotid intima media thickness testing. *Atherosclerosis* 2012; 214: 43-6.
- 298 – Constanzo P, Perrone-Filardnai P, Vassalo E, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006-20.
- 299 – Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabras C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a non-diabetic population. *Med Clin (Barc)* 2001; 117: 530-3.
-



- 300 – Reilly MP, Wolfe ML, Rhodes T, et al. Measures of insulin resistance add incremental value to the clinical diagnosis of metabolic syndrome in association with coronary atherosclerosis. *Circulation*. 2004; 110: 803 – 9.
- 301 – Vonbank A, Sealy CH, Rein P, et al. Insulin resistance is associated with the metabolic syndrome and is not directly linked to coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta* 2011, 12: 1003-7.
- 302 – Bravata DM, Wells CK, Concato J, Kernan WN, Brass LM, Gulanski BI. Two measures of insulin sensitivity provided similar information in a U.S. population. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 1214-7.
- 303 – Sealy CH, Aczel S, Marte T, Langer P, Hoefle G, Drexel H. The metabolic syndrome, insulin resistance, and cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5698-703.
- 304 – Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the adult treatment panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 1995-200.
- 305 – Carr DB, Utzshneider KM, Hull RL, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-94.
- 306 – Ascott-Evans BH. The metabolic syndrome, insulin resistance and cardiovascular disease. *SADJ* 2005; 60: 122-7.
- 307 – Hanley AJ, Karter AJ, Festa A, et al. Factor analysis of metabolic syndrome using directly measured insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Diabetes* 2002; 51: 2642-7.
- 308 – Geloneze B, Vasques ACJ, Stabe CFC, et al. HOMA1-IR and HOMA2-IR indexes in identifying insulin resistance and metabolic syndrome. *Brazilian Metabolic Syndrome Study (BRAMS)*. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009; 53: 281-7.
- 309 - Buccini GS, Wolfthal DL. Valores de corte para índices de insulinoresistencia, insulinosensibilidad e insulinosécréción derivados de la fórmula HOMA y del programa HOMA2. Interpretación de los datos. *Rev Arg Endocrinol Metab* 2008; 45: 3-21.

- 310 – Yeni-Komshian H, Caratoni M, Abbasi F, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diabetes Care* 2000; 23: 171-5.
- 311 – Bonora E, Kiechl S, Willeit J, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998; 47: 1643-9.
- 312 – Tenenbaum A, Adler Y, Boyko V, et al. Insulin resistance is associated with increased risk of major cardiovascular events in patients with preexisting coronary artery disease. *Am Heart J* 2007; 153: 559-65.
- 313 – Henley AJ, Karter AJ, Williams K, et al. Prediction of type 2 diabetes mellitus with alternative definitions of the metabolic syndrome. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Circulation* 2005; 112: 3713 – 21.
- 314 – Bonora E, Targher G, Formentini G, et al. The metabolic syndrome is na independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects. Prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diab Med* 2004; 21: 52-8.
- 315 – Bruno G, Merletti F, Biggeri A, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diab Care* 2004; 27: 2689-94.
- 316 – Takezako T, Saku K, Zhang B, Shirai K, Arakawa K, Insulin resistance and angiographical characteristics of coronary atherosclerosis. *Jpn Circ J* 1999; 63: 666-73.
- 317 – Sekigushi M, Karabayashi M, Adachi, Hoshizaki H, Oshima S, Taniguchi K, Usefulness of insulin resistance measured by homeostasis model assessment in predicting restenosis after coronary stent placement in nondiabetic patients. *Am J Cardiol* 2004; 93: 920-2.
- 318 – Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Hara Y, Harano Y. Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diab Care* 1996; 19: 1-7.
- 319 – Graner M, Syvanne M, Kahri J, Nieminen MS, Taskinen MR. Insulin resistance as predictor of the angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Ann Med* 2007; 39: 137-44.
- 320 – Radke PW, Voswinkel M, Reith M, et al. Relation of fasting insulin plasma levels to restenosis after elective coronary stent implantation in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 639-41.

- 321 – Ley CJ, Swan J, Godsland IF, Walton C, Crook D, Stevenson JC. Insulin resistance, lipoproteins, body fat and hemostasis in non-obese men with angina and a normal or abnormal coronary angiogram. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 377-83.
- 322 – Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
- 323 – Moer R, van Weert AWM, Myreng Y, Molstad P. Variability of quantitative coronary angiography: an evaluation of on-site versus core laboratory analysis. *Int J Card Imaging* 2003; 19: 457-64.
- 324 – Syvanne M, Nieminen MS, Frick MH. Accuracy and precision of quantitative arteriography in the evaluation of coronary artery disease after coronary bypass surgery. A validation study. *Int J Card Imaging* 1994; 10: 243-52.
- 325 – Springer I, Dewey M. Comparison of multislice computed tomography with intravascular ultrasound for detection and characterization of coronary artery plaques: a systematic review. *Eur J Radiol* 2009; 71: 275-82.
- 326 – Gao D, Ning N, Guo Y, Ning W, Niu X, Yang J. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 219: 603-9.
- 327 – van der Giessen AG, Toepker MH, Donnelly PM, et al. Reproducibility, accuracy and predictors of accuracy for the detection of coronary atherosclerotic plaque composition by computed tomography: an ex-vivo comparison to intravascular ultrasound. *Invest Radiol* 2010; 45: 693-701.
- 328 – Stein JH, Korcarz CE, Mays ME, Douglas PS, Palta M, Zhang H, et al. A semiautomated ultrasound border detection program that facilitates clinical measurements of ultrasound carotid intima-media thickness. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 244-51.
- 329 – Cepner AD, Korcarz CE, Aeschlimann SE, LeCaire TJ, Palta M, Tzou WS, et al. Validation of a carotid intima-media thickness border detection program for use in an office setting. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 223-8.
- 330 – Faita F, Gemignani V, Bianchini E, Giannarelli C, Ghiadoni L, Demi M. Real-time measurement system for evaluation of the carotid intima-media thickness with a robust edge operator. *J Vasc Med* 2008; 27: 1353-61.

- 331 – Lim TK, Lim E, Dwivedi G, Kooner J, Senior R, Normal value of carotid intima-media thickness, a surrogate marker of atherosclerosis: quantitative assessment by B-mode carotid ultrasound. *J Am Soc Echocardiography* 2008; 21: 112-6.
- 332 – Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in multi-ethnic study of atherosclerosis. *Stroke* 2011; 42: 3017-21.
- 333 – Stork S, van den Beld AW, von Schacky C, et al. Carotid artery burden, stiffness, and mortality risk in elderly men: a prospective, population-based cohort study. *Circulation* 2004; 110: 344-8.
- 334 – Nambi V, Chambless L, He M, et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012; 33: 183-90.

## **AGRADECIMENTOS**

---



Ao Dr. Rui Cruz Ferreira, diretor do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta, pelo constante incentivo à realização da presente tese, bem como pela disponibilização de alguns recursos do serviço necessários à execução deste trabalho de investigação.

Um agradecimento póstumo ao Dr. Jorge Quininha, anterior diretor do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta, de quem partiu a ideia de realização desta tese de doutoramento, tendo criado as condições para sua concretização, bem como pelo enorme incentivo para o início deste projecto.

Aos vários colegas do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta que de uma maneira ou de outra deram algum contributo para este projecto.

A todos os técnicos de Radiologia do Laboratório de Hemodinâmica do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta pela disponibilização dos exames angiográficos coronários arquivados em formato digital para análise quantitativa.

Ao pessoal administrativo do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta pela disponibilização dos processos clínicos dos doentes incluídos neste trabalho para consulta.

Aos enfermeiros do Gabinete de Percurso Integrado e Gabinete de Seguimento de Doentes do Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta pela colaboração na colheita de alguns dados clínicos.

Ao Serviço de Radiologia do Hospital de Santa Marta pela colaboração na realização dos estudos ecográficos carotídeos.

Às Professoras Doutoradas Maria Pedro Guarino e Sílvia Conde pela disponibilidade para revisão crítica e construtiva deste manuscrito que em muito contribuiu para a sua melhoria.

À Professora Doutora Ana Luísa Papoila pela breve revisão da análise estatística que efetuei para a presente tese de doutoramento.

Ao Professor Doutor Miguel Mota Carmo por toda a disponibilidade, pelo incentivo e acompanhamento constante de todo o desenrolar deste projecto, bem como pela revisão final do manuscrito.

À minha família por toda a colaboração e ajuda, bem como compreensão e paciência por ter tido menos tempo disponível para todos eles. Um agradecimento especial à minha irmã pela grande ajuda na concepção gráfica do texto final da presente tese, bem como do *curriculum vitae* e pelo tempo que teve de dispendar para concretizar esta tarefa.



## **ARTIGOS PUBLICADOS**

---



## Carotid Intima–Media Thickness and Carotid Plaques Improves Prediction of Obstructive Angiographic Coronary Artery Disease in Women

Ana Teresa Timóteo, MD<sup>1</sup>, Miguel Mota Carmo, MD, PhD<sup>1</sup>, and Rui Cruz Ferreira, MD<sup>1</sup>

Angiology  
64(1) 57-63  
© The Author(s) 2013  
Reprints and permission:  
sagepub.com/journalsPermissions.nav  
DOI: 10.1177/0003319711435935  
http://ang.sagepub.com  
SAGE

### Abstract

Does carotid intima–media thickness (cIMT), a surrogate marker of cardiovascular events, have predictive incremental value over established risk factors for stable coronary artery disease (CAD)? Prospective study of 300 patients, with suspected stable CAD, admitted for an elective coronary angiography and carotid ultrasound. The CAD patients had a higher cIMT, which showed a modest predictive accuracy for CAD (area under the receiver–operating characteristic curve 0.638, 95% confidence interval 0.576–0.701,  $P < .001$ ). The cIMT was an independent predictor of CAD, together with age, gender, and diabetes. C-statistic for CAD prediction by traditional risk factors was not significantly different from a model that included cIMT, carotid plaque presence, or both. However, in women, it was significantly increased by the addition of cIMT or carotid plaque presence. Although cIMT cannot be used as a sole indicator of CAD, it should be considered in the panel of investigations that is requested, particularly in women who are candidates for coronary angiography.

### Keywords

carotid intima–media thickness, coronary artery disease, cardiovascular risk prediction

### Introduction

Cardiovascular diseases are the leading cause of death in developed countries.<sup>1</sup> They are also a major problem in Portugal, not only as far as coronary artery disease (CAD) is concerned but also in terms of stroke, the incidence of which is among the highest in the world.<sup>2</sup> In fact, in developed countries, the most common cardiovascular disease is CAD, which is also the leading cause of death in all the European Union with the exception of Greece, the former Yugoslav Republic of Macedonia and Portugal, where it is stroke.<sup>2</sup> It is thus important to identify patients at risk of developing cardiovascular events to enable preventive interventions and promote lifestyle modifications. Traditional risk prediction scores have proven very useful in identifying persons at risk of coronary heart disease, but such tools have limitations. Carotid intima–media thickness (cIMT) is a well-described surrogate marker for cardiovascular disease that it is easily obtained by a noninvasive test and increased cIMT has been associated with prevalent and incident CAD and stroke.<sup>3–6</sup> Furthermore, plaque presence, which has been shown to be associated with coronary heart disease independent of cIMT measurement in several studies, seems to improve risk prediction.<sup>7,8</sup> However, most studies addressed the relationship between cIMT and acute cardiovascular events in the follow-up.<sup>5,6</sup> Fewer studies analyzed the relationship between cIMT

and angiographic coronary artery disease—a stable end point with different pathophysiological mechanisms.

In the present study, we aimed to investigate the relationship between cIMT and angiographic CAD in patients evaluated by coronary angiography for suspected CAD. We intended to provide more information to help answer two important questions. Is cIMT evaluation useful in clinical practice? Does it help to define indications for coronary angiography?

### Population and Methods

The present study is an observational and cross-sectional study, with prospective inclusion of patients admitted for an elective coronary angiography with suspected CAD (with stable angina and/or with documented ischemia on noninvasive tests). All patients had an age  $\geq 18$  years. Patients with previous acute coronary syndromes, myocardial revascularization

<sup>1</sup> Department of Cardiology, Santa Marta Hospital, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, Rua Santa Marta, 1169-024 Lisboa, Portugal

### Corresponding Author:

Ana Teresa Timóteo, Serviço Cardiologia, Hospital Santa Marta, CHLC, EPE, Rua Santa Marta, 1169-024 Lisboa, Portugal  
Email: ana\_timoteo@yahoo.com

procedure, valvular heart disease, congenital heart disease, or cardiomyopathy were excluded. The local institutional ethics committee approved the study, and all patients gave their written informed consent.

Blood pressure (BP) was measured on several occasions during hospital stay and hypertension was defined by a previous diagnosis of hypertension or the presence of systolic BP  $\geq 140$  mm Hg or diastolic BP  $\geq 90$  mm Hg (mean of 2 consecutive measurements). Patients that smoked during the previous 6 months were classified as smokers and were self-reported. Diabetes was recorded by patient history, raised glucose (fasting level  $\geq 126$  mg/dL), or use of specific therapies.

A venous blood sample was drawn after a 12-hour overnight fast. All the samples were analyzed at the central laboratory of the hospital. Serum glucose, total cholesterol, and triglycerides were determined using automatic standard routine enzymatic methods. High-density lipoprotein (HDL) cholesterol was determined after specific precipitation. Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was determined by Friedewald formula.

Coronary angiography was performed by the standard Judkins technique. The coronary angiograms were analyzed using QCA software, Cardiovascular Measurements System (QCA-CMS) version 6.0 (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) by a single operator blinded to the carotid ultrasound results. An automated edge detection algorithm determined vessel centerline and contour and absolute reference vessel and minimum lumen diameters were determined using the calibration factor. Percentage stenosis was calculated from minimum lumen diameter and a normal reference value obtained as an extrapolation of the proximal and distal segments surrounding the stenosis. Significant angiographic CAD was defined as stenosis of 50% or more in any coronary vessel. The severity of CAD was assessed by the Gensini score, a previously validated method.<sup>9</sup> The interclass correlation coefficients for intrareader reproducibility were 0.950 for Gensini score and 0.724 to 0.947 for vessel dimension (analyzed for different vessels), which suggests good agreement.

The carotid ultrasound procedure was performed with a Siemens Sonolite system and a 7.5-MHz linear array transducer. The cIMT was measured by a trained radiologist (blinded to the coronary angiographic result) at the distal common carotid artery (CCA; 1 cm proximal to dilation of the carotid bulb) at the far wall. The higher yield and superior reproducibility of measurement of the CCA IMT compared to internal carotid artery (ICA) and bulb IMT favor its use in the IMT measurements, and this was the segment chosen for the study. Manual measurements were taken and the value of both the right and the left side were obtained for analysis. The final cIMT was obtained as the maximum cIMT between both sides. Plaque was defined as a focal structure encroaching into the arterial lumen with a thickness that is more than 50% of the surrounding cIMT or more than 1.5 mm. The interclass correlation coefficients for intrareader and interreader reproducibility were 0.907 and 0.820, respectively, which also suggests good agreement.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using the PASW 18.0 program (SPSS Inc, Illinois, Chicago). Quantitative variables were described as mean and standard deviation or as median values and corresponding 25th and 75th percentiles for nonnormally distributed variables and qualitative variables as percentages. Student *t* test or Mann-Whitney *U* test was used for between-group comparisons of continuous variables (according to distribution characteristics), while the chi-square test was used for between-group comparisons of categorical variables. Gensini score and some laboratory variables were much skewed, and we performed a 10-based logarithmic transformation (Log) that was used in the subsequent analysis. Pearson correlation was done between cIMT and continuous variables. Bivariate logistic regression models were used to identify predictors of CAD. Multivariate logistic regression analysis (with CAD as the outcome variable) was performed to determine whether cIMT was an independent predictor of CAD. We used the area under the receiver-operating characteristic (AUC) curve analysis (or C-statistics) to evaluate predictive value for CAD of cIMT and to determine its best cutoff (maximizing the sum of sensitivity and specificity). Several risk prediction models were also considered: (1) established risk factors only, (2) established risk factors plus cIMT, (3) established risk factors plus carotid plaque, and (4) established risk factors plus cIMT plus carotid plaque. We described the AUC for each model to analyze the model predictive capacity.

### Results

We included 300 patients in the study, with a mean age of  $64 \pm 9$  years (aged 38–86 years), 59% males (Table 1). Significant CAD was present in 51.3% of patients, but it was significantly lower in females (35.8% vs 62.1%;  $P < .001$ ). Patients with significant CAD were older, more frequently male and diabetic, had higher levels of blood glucose and triglycerides, and lower levels of HDL cholesterol (Table 1).

In our population, 88% of the patients had a noninvasive test positive for ischemia. However, even in this group of patients, the prevalence of significant CAD was low, particularly in females (Table 2).

Mean cIMT was  $0.88 \pm 0.33$  mm, significantly higher in males ( $0.94 \pm 0.35$  vs  $0.81 \pm 0.29$  mm;  $P = .001$ ) and in patients with significant CAD ( $0.96 \pm 0.35$  vs  $0.82 \pm 0.29$  mm;  $P < .001$ ). Carotid plaques were present in 6.0% of patients.

The cIMT was associated with the number of diseased coronary vessels; however, the only significant difference was found between no diseased vessel and 1 diseased vessel (Figure 1). A more consistent association was found between cIMT and Gensini score, a CAD severity index ( $r = .221$ ,  $P < .001$ ).

By receiver-operating curve analysis, we obtained a modest predictive capacity for CAD of isolated cIMT (AUC 0.638, 95% confidence interval [CI] 0.576–0.701;  $P < .001$ ), with the best cutoff of 0.85 mm with a sensitivity of 63% and specificity of 64%. The same cutoff was obtained in both genders, however

**Table 1.** Characteristics of the Study Population and by Gender

Characteristics	Total Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	CAD Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	No CAD Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	P
Age (years)	64.4 $\pm$ 9.2	66.2 $\pm$ 9.2	63.4 $\pm$ 9.9	.003
Male gender (%)	59	71	46	.001
Risk factors (%)				
Hypertension	79	87	84	.604
Hyperlipidemia	70	70	69	.957
Smoking	9	11	8	.398
Diabetes mellitus	23	29	16	.013
Laboratorial data				
Glucose (mg/dL)	100 (92-115)	104 (93-124)	97 (91-106)	.001
Total cholesterol (mg/dL)	181 (155-213)	182 (158-218)	177 (152-207)	.208
HDL-cholesterol (mg/dL)	43 (36-54)	41 (34-50)	47 (40-55)	<.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	114 (93-136)	114 (97-141)	114 (89-133)	.141
Triglycerides (mg/dL)	97 (68-134)	100 (71-146)	93 (63-124)	.019

Abbreviations: SD, standard deviation; IQR, interquartile range; CAD, coronary artery disease; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

**Table 2.** Prevalence of Significant Coronary Artery Disease, Analyzing Only Patients With Positive Stress Tests and According to Gender

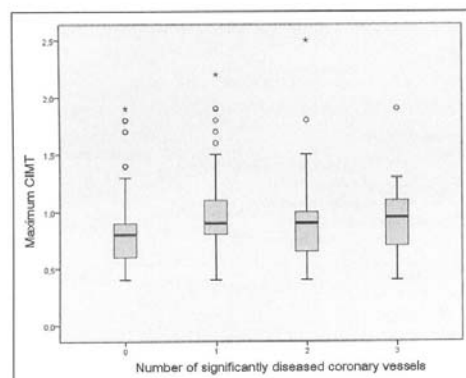
	Total, %	Males, %	Females, %	P
Positive treadmill test	49.3	60.7	30.8	.001
Positive nuclear test	54.3	65.2	41.4	.012
Any positive test	51.5	62.7	36.0	<.001

previous obtained cutoff, it remained as an independent predictor of CAD (odds ratio 2.26, 95% CI 1.36-3.75;  $P = .002$ ).

To analyze the incremental value of cIMT and carotid plaques over established risk factors, we compared risk prediction models. We found that the AUC for traditional risk factor prediction of CAD was not significantly different from the model that included cIMT, carotid plaque presence, or both (Table 5). However, in women, it was substantially increased by the addition of cIMT or carotid plaque presence, and the combination of risk factors, cIMT, and plaque yielded the highest AUC.

## Discussion

Our study showed a surprisingly low diagnostic yield of coronary angiography. However, recent registries point to the same results. In a 1992 report, between 9% and 36% of patients who underwent invasive angiography were found to have normal coronary arteries, but the findings were limited by varying definitions of normal and by different radiographic equipment.<sup>10</sup> Findings from the Coronary Artery Surgery Study showed that 18.8% of patients had nonobstructive CAD.<sup>11</sup> Data from the Society for Cardiac Angiography and Interventions (still more than 15 years old) showed that between 30% and 35% of patients had stenosis of less than 50%.<sup>12</sup> These data were obtained before the current increase in both noninvasive imaging and the use of cardiac catheterization and include a broad spectrum of patients undergoing angiography, including those with acute coronary syndromes and other emergency indications. Thus, the definition of the patient population is critical in placing our findings in context. The recently published CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR), a large registry of clinical data and in-hospital outcome data associated with diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary interventions collected from more than 800 US sites reported also a low diagnostic yield in patients

**Figure 1.** Carotid intima-media thickness according to the number of diseased coronary arteries ( $P = .003$ , post hoc analysis with the only significant difference between no-vessel and 1-vessel disease).

with a better AUC for women (Table 3). In a logistic regression model for CAD, cIMT was an independent predictor of CAD, as well as age, gender, and diabetes (Table 4). Even when cIMT was introduced in the model as a categorical value using the

**Table 3.** Evaluation of cIMT Gender-Specific Cutoff Values for the Presence of Significant Coronary Artery Disease by ROC Curve Analysis

	Cutoff	Se	Sp	AUC	P	RR for CAD (95% CI)
Females	0.85 mm	64%	75%	0.715 (0.621-0.809)	<.001	5.16 (2.33-11.45)
Males	0.85 mm	63%	52%	0.557 (0.470-0.645)	.201	1.84 (0.99-3.41)

Abbreviations: ROC, receiver-operating curve; Se, sensitivity; Sp, specificity; AUC, area under curve; RR, relative risk; CAD, coronary artery disease; CI, confidence interval.

**Table 4.** Backward Multivariate Logistic Regression Model to Predict Coronary Artery Disease

	B	Wald	OR (95% CI)	P
Age	0.033	5.442	1.03 (1.01-1.06)	.020
Male gender	1.068	17.300	2.91 (1.76-4.81)	<.001
Diabetes	0.693	5.156	2.00 (1.10-3.64)	.023
cIMT	0.855	4.199	2.35 (1.04-5.33)	.040

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; cIMT, carotid intima-media thickness.

without previously known CAD, with only a minority of patients with obstructive CAD (41.0%) similar to our results.<sup>13</sup> This registry represents contemporary clinical practice in the community. The NCDR registry also provides insights into patterns of noninvasive testing among patients undergoing diagnostic cardiac catheterization. Previous studies showed that only 41% of the patients underwent any stress testing before coronary angiography.<sup>14</sup> The NCDR registry showed that up to 84% of patients undergoing angiography had undergone a previous noninvasive diagnostic test and a positive result was recorded in 68.6% of all patients in the cohort.<sup>13</sup> Similar results were obtained in our population. The increased use of noninvasive testing to rule out ischemia prior to the procedure should result in more effective risk stratification of patients, allowing identification of those patients who would be most likely to benefit from cardiac catheterization and ideally reducing the use of invasive procedures in patients who do not have obstructive disease. Although certain demographic and clinical characteristics could be useful in determining the likelihood that obstructive CAD would be present, the incremental value of a positive result on a noninvasive test was however limited. In NCDR registry, although the association between a positive noninvasive test and the presence of obstructive CAD was significant, the effect of a positive noninvasive test on the ability of the model to predict the presence of obstructive CAD was limited with minimal increase in C-statistic.<sup>13</sup> It is also important to stress out that patients with chest pain and normal or nonobstructive coronary angiograms are predominantly women, and many have a prognosis that is not as benign as previously thought.<sup>15</sup> Assessment of endothelial function may help identify patients at risk of future cardiac events. Recent data suggest that ST-segment changes and myocardial reversible perfusion defects in patients with "normal" coronary arteries may be true myocardial ischemia likely

related to atherosclerotic disease and not false-positive test results.<sup>15</sup>

Our study confirmed the limited value of noninvasive tests, particularly in women. Thus, there is still need of an inexpensive and easily accessible test that would indicate the likelihood of CAD with reasonable high sensitivity and specificity. A meta-analysis of 8 trials on cIMT, including 37 197 asymptomatic individuals who were followed up for a mean of 5.5 years showed that a cIMT increment of 0.1 mm increased the risk of myocardial infarction by 10% to 15% and increased the risk of stroke by 13% to 18%, after adjusting for age and gender.<sup>16</sup> Moreover, the cIMT prediction for both events may be better in women than in men and the cIMT prediction may be better for stroke than for CAD when cIMT is measured in the CCA alone.<sup>6</sup> The fact that cIMT provides additional prognostic information to that of conventional risk factors is pivotal in discussing its clinical utility in primary prevention and was not supported by available data until recently. Since 2000, 7 guidelines or consensus statements recommended measuring cIMT and/or carotid plaque detection as clinical tools to assist cardiovascular disease risk prediction.<sup>17</sup> However, the US Preventive Services Task Force recently recommended against measurement of anatomical markers of atherosclerosis, including cIMT, basing its negative recommendation regarding the independent predictive value of cIMT for patients at intermediate CAD risk and concerns about this test's ability to reclassify such patients into lower or higher risk categories, therefore altering their clinical management.<sup>18,19</sup> The very recent report from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study with >13 000 individuals provide the best evidence, to date, demonstrating the ability of carotid ultrasound data to improve CAD risk prediction.<sup>20</sup> They found that the AUC for established risk factor prediction of CAD events was significantly increased by the addition of increased cIMT or carotid plaque presence and that the combination of risk factors, cIMT, and plaque yielded the highest AUC. Thus, carotid ultrasound-based cIMT measurement and identification of plaque presence or absence improves CAD risk prediction and should be considered in the intermediate risk group.

These findings support the previous American Society of Echocardiography's recommendation of combining cIMT and carotid plaque data for optimal risk prediction.<sup>17</sup> In the ARIC report, although the increments in AUC achieved using the carotid ultrasound data may seem small, they are on the same order of magnitude as the individual contributions of smoking status and systolic BP and greater than the contributions of lipids, family history, and high-sensitivity C-reactive protein.<sup>20</sup>

**Table 5.** Predictive Value for Each Model<sup>a</sup>

	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4
Overall				
AUC (95% CI)	0.701 (0.642-0.760)	0.709 (0.651-0.768)	0.707 (0.649-0.766)	0.709 (0.651-0.768)
P	.613	.001	.521	<.001
Males				
AUC (95% CI)	0.636 (0.551-0.720)	0.630 (0.547-0.719)	0.638 (0.554-0.723)	0.641 (0.557-0.725)
P	.920	.519	.532	.727
Females				
AUC (95% CI)	0.689 (0.591-0.788)	0.745 (0.656-0.834)	0.717 (0.621-0.812)	0.747 (0.658-0.836)
P	.552	.887	.383	.969

Abbreviations: cIMT, carotid intima-media thickness; CI, confidence interval; AUC, area under the curve.

<sup>a</sup> Risk prediction models: (1) established risk factors only; (2) established risk factors plus cIMT; (3) established risk factors plus carotid plaque; (4) established risk factors plus cIMT plus carotid plaque. P values derived using the Hosmer and Lemeshow test.

Indeed, after age and gender inclusion in predictive models, additional risk factors contribute little on an individual basis but are very important when considered together.<sup>20</sup>

In the past few years, several groups have shown that carotid plaque or plaque area are more closely related to CAD and is more strongly predictive of coronary events.<sup>5,8,21-24</sup> In fact, established coronary risk factors explain only 15% to 17% of cIMT but account for 52% of the carotid plaque area, suggesting that the carotid plaque area is more representative of atherosclerotic burden than cIMT.<sup>25-27</sup> Although highly intercorrelated, measurements of cIMT and plaque area probably reflect different biological aspects and stages in the development of atherosclerosis. Whereas plaque is the biological hallmark of atherosclerosis, reflecting subendothelial deposition of cholesterol as well as infiltration of inflammatory cells, a diffuse thickening of the intima-media layer may be caused by other pathogenic mechanisms. In this layer, 20% is made of the endothelial layer and subendothelial matrix, and the remaining 80% consists of smooth muscle cells.<sup>27</sup> Age-related arterial stiffness and hypertension increase the shear forces acting on the vessel surface, causing hyperplasia of the smooth muscle cells, explaining the association of cIMT with age and hypertension.<sup>27</sup> Increased cIMT therefore may not necessarily reflect the atherosclerotic process. On the other hand, plaque growth occurs longitudinally along the carotid axis of flow faster than it thickens, which may make plaque area more sensitive as a measure of atherosclerosis.<sup>28</sup>

The present study analyzed directly the relationship between carotid subclinical atherosclerosis and stable significant angiographic coronary artery disease. This end point is different from the most often studied end points since acute cardiovascular events are caused by unstable atherosclerotic plaques, with different pathophysiological mechanisms involved when compared to stable atherosclerotic plaques. Our results showed that cIMT is higher in patients with significant CAD than in patients without CAD. Regression analysis revealed that thickening of the mean intima-media complex more than 0.85 mm was predictive of significant CAD. As an isolated tool, its predictive capacity for CAD is, however, very modest but slightly better in women. We also found that although in the general population,

it was not very helpful in increasing predictive capacity for CAD when added to a predictive model with conventional risk factors, in women there was a substantial incremental value of cIMT to predict significant CAD and that it was slightly better than carotid plaque. Therefore, cIMT value cannot be used as a sole indicator of CAD but needs to be considered in the panel of studies that is requested, particularly in women who are considered candidates for coronary angiography.

Both cIMT and carotid plaques seemed to have a more profound effect on improving risk prediction in women than in men, and the reason is not completely clear. The most likely explanation is that middle-aged women have a relatively low prevalence of atherosclerosis. For that reason, increased cIMT and plaque presence, which reflects a definite area of atherosclerosis, is more powerful in predicting CAD.

In conclusion, coronary angiography has a low diagnostic yield for significant CAD, particularly in women. In this group, noninvasive tests for risk stratification before coronary angiography also have severe limitations. In women, cIMT seems to be a useful risk stratification tool in association with conventional risk factors for CAD.

### Limitations

Our study is a cross-sectional study, and as such, it is not possible to establish a causal relationship since no information from the follow-up was analyzed and individuals only underwent a single coronary angiogram and carotid ultrasound.

The present scanning protocol for cIMT measurement only focuses on the CCA due to difficulties in adequate evaluation of cIMT in the bulb and ICA. However, scanning of the remaining segments of the carotid arteries for plaques might be important to avoid missing "upstream" advanced atherosclerosis. In fact, we did not account for the potential difference between plaque presence in one artery alone versus in multiple arteries. It is possible that plaque presence in multiple carotid artery segments may be associated with higher risk. Very recent studies showed that cIMT measured solely in the far wall of the CCA is associated with incident stroke in unadjusted analysis, but this association became nonsignificant after adjustment for

risk factors.<sup>29,30</sup> However, using measurements that included the carotid bifurcation, where there is a nonlaminar turbulent flow that favors atherosclerotic plaque development, it was associated with stroke but only in women.<sup>30</sup> This highlights the importance of segment-specific measurements as well as gender influence.

Manual assessment of cIMT is not optimally reproducible. There have been rapid advances in ultrasound technology resulting in greater consistency and resolution of images. Semiautomated edge-detection software to measure cIMT has been developed and has been found to be both accurate and reproducible. This technology might have yielded different results.

This is an angiographic study and as such, coronary plaque morphology was not directly assessed. Intravascular ultrasound allows cross-sectional imaging of coronary arteries and provides more comprehensive assessment of atherosclerotic plaque in vivo and this is considered the gold standard technique. With quantitative coronary angiography analysis, we measured reference diameter and percentage diameter stenosis. However, it has been previously described that this measurement might be misleading because patients with identical measurements in angiography might have different vessel volume and plaque volume when assessed by intravascular ultrasound. In fact, in some patients, vessels might have a compensatory enlargement to prevent building atheroma from encroaching in lumen, thereby concealing the presence of a lesion when angiography is performed.<sup>31</sup>

#### Declaration of Conflicting Interests

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

#### Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

#### References

1. The European Health Report 2009. *Health and Health Systems*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2009.
2. World Health Organization on behalf of the European Observatory of Health Systems and Policies. *Health in the European Union. Trends and Analysis*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization Regional Office for Europe; 2009.
3. Simon A, Garipey J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20(2):159-169.
4. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146(6):483-494.
5. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340(1):14-22.
6. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2):182-185.
7. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Heldblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005;179(2):325-331.
8. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaques, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British regional heart study. *Stroke*. 1999;30(4):841-850.
9. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51(3):606.
10. Bernstein SJ, Laouri M, Hilborne LH, et al. *Coronary Angiography: A Literature Review and Rating of Appropriateness and Necessity*. Santa Monica, CA: RAND; 1992.
11. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietsra RE, Fryc RL. Seven-year survival of patients with normal or near-normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7(3):479-483.
12. Johnson LW, Krone R. Cardiac catheterization 1991: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCAI). *Cather Cardiovasc Diagn*. 1993;28(3):219-220.
13. Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886-895.
14. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2008;300(15):1765-1773.
15. Bugiardini R, Merz CB. Angina with "normal" coronary arteries. A changing philosophy. *JAMA*. 2005;293(4):477-484.
16. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Stitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115(4):459-467.
17. Stein JH, Korcarz CE, Hurst T, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-media Thickness Task Force. *Endorsed by the Society for Vascular Medicine*. *J Am Soc Echocardiography*. 2008;21(2):93-111.
18. United States Preventive Services Task Force. Using non-traditional risk factors in coronary heart disease risk assessment. U. S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2009;151:474-482.
19. Helfand M, Buckley DI, Freeman M, et al. Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009;151(7):496-507.
20. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(15):1600-1607.
21. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Heldblad B. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257(5):430-437.



22. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto L, Schulzer M, Frohlich J, Ignaszewski A. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(6):1037-1043.
23. Johnsen SH, Mathiesen BB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromso study. *Stroke*. 2007;38(11):2873-2880.
24. Spence ID, Eliasziw M, Di Cicco M, Hackam DG, Galil R, Lohmann T. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33(12):2916-2922.
25. O'Leary DH, Polak JF, Kronrad RA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly?* *Stroke*. 1996; 27(2):224-231.
26. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis*. 2005;178(2): 319-325.
27. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(2): 177-181.
28. Barnett PA, Spence JD, Manuck SB, Jennings JR. Physiological stress and the progression of carotid artery disease. *J Hypertens*. 1997;15(1):49-55.
29. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, Bonna KH, Loochen ML, Njolstad I. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromso study. *Stroke*. 2011; 42(4):972-978.
30. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42:3017-3021.
31. Amano T, Matsubara T, Uetani T, et al. Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(11):1149-1156.

## ORIGINAL PAPER

## Can Metabolic Syndrome Presence Predict Carotid Intima-Media Thickness?

Ana T. Timóteo, MD; Miguel M. Carmo, MD, PhD; Rui C. Ferreira, MD

From the Department of Cardiology, Santa Marta Hospital, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, Lisbon, Portugal

The aim of this investigation was to analyze metabolic syndrome (MS) impact on carotid intima-media thickness (cIMT). Prospective study of 300 patients with suspected coronary artery disease admitted for an elective coronary angiography were evaluated. Patients with previously known cardiac disease were excluded. In the population, 23.0% were diabetics and 40.5% had MS (but no diabetes). cIMT was not significantly different in patients with MS, but was significantly higher in diabetic patients compared with MS and control patients. Independent predictors of cIMT were age, male gender, insulin, and

high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (the last one with an inverse association). In patients without MS, only age and HDL cholesterol were associated. In patients with MS, independent predictors were age, male gender, and glucose, and abdominal obesity showed an inverse relationship. In patients with stable angina, MS is not an independent predictor of cIMT. Nonmodifiable variables (age and gender) are the most important determinants of cIMT, as well as blood glucose, in MS patients. Abdominal obesity was protective. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2012; 14:507–513. ©2012 Wiley Periodicals, Inc.

Cardiovascular disease (CVD) is one of the leading causes of death in developed countries and is increasing, along with obesity.<sup>1–3</sup> CVD is a major problem in Portugal, not only as far as ischemic heart disease is concerned, but also in terms of stroke, the incidence of which is among the highest in the world. In fact, in developed countries, the most common CVD is ischemic heart disease, which is also the leading cause of death in the European Union with the exception of Greece, the former Yugoslavia Republic of Macedonia, and Portugal, where it is stroke.<sup>4</sup> Clinically, it is of great significance to identify patients at risk for developing stroke and other cardiovascular events to enable preventive interventions and promote lifestyle modifications. Carotid intima-media thickness (cIMT) has been suggested as a surrogate marker for coronary and peripheral artery disease, because it is easily obtained by a noninvasive test and is therefore recommended by guidelines for cardiovascular risk stratification, particularly in patients at intermediate-risk.<sup>5–8</sup> Both cIMT and total carotid plaque area are associated with future risk of ischemic strokes and myocardial infarction.<sup>6,9–12</sup> With the obesity epidemic, metabolic syndrome (MS) prevalence is also increasing and it is also an independent predictor of cardiovascular events.<sup>2,3,13,14</sup> Most studies in primary prevention settings showed a relationship between MS and cIMT.<sup>15–17</sup> However, in patients with stable angina, this association is less studied.

Our aim was to identify the predictors of cIMT and to analyze whether there is an association between MS

and cIMT in a population of patients admitted for coronary angiography due to suspicion of coronary artery disease and without previous history of heart disease. We also compared patients with MS with those with diabetes (in whom the association with arterial disease is more clear and for some authors is responsible for the MS impact on cardiovascular outcomes) and with a control group with neither diagnosis (“normal”).

## MATERIALS AND METHODS

The present study is an observational and cross-sectional study, with prospective inclusion of patients admitted for elective coronary angiography with suspected coronary artery disease (with stable angina and/or with documented ischemia on noninvasive tests). All patients were 18 years and older. Patients with previous acute coronary syndrome, myocardial revascularization procedure, valvular heart disease, congenital heart disease, or cardiomyopathy were excluded from the study. All patients gave their written informed consent and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in a priori approval by the local institutional ethics committee. Significant angiographic coronary artery disease was defined as stenosis of  $\geq 50\%$  in any coronary vessel.

Anthropometrical data were obtained after a 12-hour fast, with the patient in light clothing and barefoot. Body weight was measured to the nearest 1 kg using a digital scale, and height to the nearest centimeter in the standing position. Body mass index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared. Waist circumference was measured to the nearest centimeter, with the patient standing, using a flexible and nondistensible tape midway between the lower limit of the rib cage and the iliac crest.

**Address for correspondence:** Ana T. Timóteo, MD, Serviço Cardiologia, Hospital Santa Marta, CHLC, EPE, Rua Santa Marta, 1169-024 Lisboa, Portugal  
E-mail: ana.timoteo@yahoo.com

**Manuscript received:** January 3, 2012; **Revised:** February 20, 2012;  
**Accepted:** February 22, 2012  
DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00630.x

Official Journal of the American Society of Hypertension, Inc.

The Journal of Clinical Hypertension Vol 14 | No 8 | August 2012 507

Blood pressure (BP) was measured on several occasions during the hospital stay and hypertension was defined by a previous diagnosis of hypertension or the presence of systolic BP  $\geq 140$  mm Hg or diastolic BP  $\geq 90$  mm Hg (mean of two consecutive measurements). Patients who smoked during the previous 6 months were classified as smokers and were self-reported.

A venous blood sample was drawn after a 12-hour overnight fast. All the samples were analyzed at the central laboratory of the hospital. Levels of serum glucose, total cholesterol, and triglycerides were determined using automatic standard routine enzymatic methods. High-density lipoprotein (HDL) cholesterol was determined after specific precipitation and low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was determined by Friedwald formula. Blood insulin was determined by electrochemiluminescence.

MS was defined by the most recent definition from the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI) in which patients had to fulfill  $\geq 3$  of the following criteria: fasting glucose  $\geq 100$  mg/dL or antidiabetic treatment; BP  $\geq 130/85$  mm Hg or antihypertensive medication; triglycerides  $\geq 150$  mg/dL or specific treatment for this lipid abnormality; HDL cholesterol  $<50$  mg/dL in women and  $<40$  mg/dL in men or specific treatment for this lipid abnormality; and waist circumference  $\geq 88$  cm in women and  $\geq 102$  cm in men.<sup>18</sup> Diabetes was recorded by the investigator by patient history, increased glucose (fasting level  $\geq 126$  mg/dL), or concomitant use of specific therapies.

The carotid ultrasound procedure was performed with a Siemens Sonolite system (Siemens, Munich, Germany) and a 7.5-MHz linear array transducer. The cIMT was measured by a trained radiologist (blinded to risk factor history) at the distal common carotid artery (CCA) (1 cm proximal to dilation of the carotid bulb) at the far wall. The higher yield and superior reproducibility of measurement of the CCA IMT compared with internal carotid artery (ICA) and bulb IMT favors its use in the IMT measurements, and this was the segment chosen for the study. Manual measurements were taken from both the right and the left side. The final cIMT obtained was the maximum cIMT between both sides. Carotid plaque was defined as a focal structure encroaching into the arterial lumen with a thickness  $>50\%$  of the surrounding IMT or  $>1.5$  mm. The interclass correlation coefficients for intra-reader and inter-reader reproducibility of cIMT were 0.907 and 0.820, respectively, which suggests good agreement beyond chance.

#### Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using the PASW 18.0 program (SPSS Inc, Chicago, IL). A *P* value  $<.05$  was considered statistically significant. Quantitative variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (or median and interquartile range if not normally distributed) and qualitative variables as percentages.

Student *t* test was used for between-group comparisons of continuous variables as well as one-way analysis of variance test when comparing more than two groups, while chi-square test was used for between-group comparisons of categorical variables. Some continuous variables were highly skewed and we performed a 10-based logarithmic transformation (Log) that was used in the subsequent analysis. Blood glucose required a natural logarithmic transformation (Ln) to improve normality. Pearson's correlation was done between continuous variables and cIMT. Simple and multiple backward linear regression analysis (with cIMT as the outcome variable) were performed to determine the independent predictors of cIMT.

#### RESULTS

We included 300 patients in the study, 59% men, with a mean age of  $64 \pm 9$  years (aged 38–86 years). Patient's characteristics are described in Table I. In the general population, 79% had a systolic BP  $<135$  mm Hg and 83% a diastolic BP  $<85$  mm Hg, 52% had LDL cholesterol  $<115$  mg/dL, 78% had triglycerides  $<150$  mg/dL, 52% had normal HDL cholesterol, and 78% had a glycated hemoglobin  $\leq 7.0\%$ . In the group with diabetes, 56% had systolic BP  $<130$  mm Hg and 65% had diastolic BP  $<80$  mm Hg, 11% had LDL cholesterol  $<70$  mg/dL, 78% had triglycerides  $<150$  mg/dL, 58% had normal HDL cholesterol, and 33% had a glycated hemoglobin  $\leq 7.0\%$ . Significant angiographic coronary artery disease was present in 51.3% of patients. Mean cIMT was  $0.88 \pm 0.33$  mm, significantly higher in men ( $0.94 \pm 0.35$  mm vs  $0.81 \pm 0.29$  mm, *P* = .001). Carotid

TABLE I. Characteristics of the Study Population

Characteristics	Total, Mean $\pm$ SD or Median (IQR)
Age, y	64.4 $\pm$ 9.2
Male gender, %	59
Risk factors, %	
Hypertension	79
Hyperlipidemia	70
Smoking	9
Diabetes mellitus	23
Treatment, %	
Hypertension	79
Hyperlipidemia	60
Diabetes	20
Laboratorial data	
Glucose, mg/dL	100 (92–115)
Insulin, $\mu$ U/mL	8.6 (5.7–13.6)
Total cholesterol, mg/dL	181 (155–213)
HDL cholesterol, mg/dL	43 (36–54)
LDL cholesterol, mg/dL	114 (93–136)
Triglycerides, mg/dL	97 (68–134)

Abbreviations: HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

plaques were present in 6.0% of patients, also slightly higher in men (7.9% vs 3.3%,  $P=.155$ ). Only 4 patients had hemodynamically significant stenosis ( $>70\%$ ) in the carotid tree. cIMT increased with age (Table II) and was also higher in men in both groups with age lower than 65 years ( $0.87\pm0.35$  mm vs  $0.76\pm0.29$  mm,  $P=.037$ ) and with an age 65 years or older ( $1.00\pm0.33$  mm vs  $0.87\pm0.35$  mm,  $P=.009$ ).

MS prevalence by the AHA/NHLBI definition in the present population was 55.3%. Hypertensive and diabetic patients had an increased cIMT and patients with low HDL cholesterol showed a trend toward increased cIMT (Table III). MS was not associated with cIMT, although, when separated by gender, it showed a trend

**TABLE II.** Carotid Findings According to Age Group

	<50 years (n=25)	50–64 years (n=124)	65–74 years (n=107)	$\geq 75$ years (n=44)	P Value
cIMT, mm	$0.72\pm0.15$	$0.85\pm0.35$	$0.93\pm0.34$	$0.98\pm0.26$	.003
Plaques, %	0	4.8	9.3	4.5	.243

Abbreviation: cIMT, carotid intima-media thickness.

**TABLE III.** cIMT for Each Cardiovascular Risk Factor

Risk Factor	Present	Absent	P Value
Hypertension	$0.90\pm0.34$	$0.78\pm0.26$	.026
Diabetes	$0.97\pm0.33$	$0.86\pm0.32$	.017
Smoking	$0.93\pm0.27$	$0.88\pm0.33$	.446
Increased WC	$0.87\pm0.29$	$0.91\pm0.38$	.296
Low HDL cholesterol	$0.92\pm0.36$	$0.85\pm0.29$	.058
Increased triglycerides	$0.93\pm0.36$	$0.88\pm0.32$	.260
Increased glucose	$0.91\pm0.33$	$0.86\pm0.32$	.122
Male gender	$0.94\pm0.35$	$0.81\pm0.29$	.001

Abbreviations: cIMT, carotid intima-media thickness; HDL, high-density lipoprotein; WC, waist circumference.

**TABLE IV.** Carotid Findings in Patients With Metabolic Syndrome and by Gender

	Total	Metabolic syndrome		P Value
		Yes	No	
Total				
cIMT, mm	$0.89\pm0.33$	$0.90\pm0.33$	$0.87\pm0.33$	.331
Plaques, %	6.0	6.0	6.0	1.000
Men				
cIMT, mm	$0.94\pm0.35$	$0.99\pm0.36$	$0.90\pm0.33$	.077
Plaques, %	7.9	9.6	6.4	.602
Women				
cIMT, mm	$0.81\pm0.29$	$0.82\pm0.28$	$0.80\pm0.32$	.713
Plaques, %	3.3	2.4	5.0	.829

Abbreviation: cIMT, carotid intima-media thickness.

to be higher in male patients with MS (Table IV). No association was found with carotid plaques.

In the entire population, the prevalence of diabetes was 23.0% and MS (nondiabetic) was 40.5%; 36.7% had neither diagnosis. In the control group, cIMT was  $0.85\pm0.34$ ,  $0.88\pm0.31$  mm in the MS group and  $0.97\pm0.34$  mm in the diabetes group ( $P=.007$ ). Significant differences were found between the normal group and diabetics ( $P=.002$ ) and between MS patients and diabetics ( $P=.025$ ). No difference was found between the normal group and the MS group cIMT ( $P=.223$ ). After inclusion of diabetic patients with MS in the MS group, the new values obtained for cIMT were  $0.90\pm0.33$  mm for the MS group and  $0.96\pm0.25$  mm for the remaining diabetics. There was a significant difference between normal patients and diabetics ( $P=.016$ ) and a trend between normal and MS patients ( $P=.055$ ). Measurements were identical between MS patients and diabetics ( $P=.159$ ).

cIMT correlated positively with age, blood glucose, triglycerides, and insulin, as well as with male gender, hypertension, and diabetes and it correlated inversely with HDL cholesterol, but these associations were mainly found in the subset of patients with MS (Tables V and VI). In patients without MS, cIMT correlated only with age (positively) and HDL cholesterol (inversely). MS was not a predictor of cIMT ( $r=0.056$ ,  $P=.331$ ); however, the number of aggregated components was associated with cIMT ( $r=0.118$ ,  $P=.042$ ), although this relationship is not linear.

Risk factors for coronary artery disease explained only 11.4% of cIMT variance. In the overall population, the independent predictors of cIMT were age,

**TABLE V.** Pearson's Correlation Between cIMT and Continuous Variables

	Overall Population		Patients With MS		Patients Without MS	
	R	P Value	R	P Value	R	P Value
Age	0.229	<.001	0.215	0.006	0.235	.006
Waist circumference	0.057	0.328	-0.029	0.712	0.128	.139
BMI	0.053	0.360	-0.027	0.729	0.126	.146
Ln-Glucose	0.145	0.012	0.203	0.009	0.055	.531
Log-Triglycerides	0.128	0.027	0.154	0.048	0.065	.454
Log-HDL cholesterol	-0.219	<.001	-0.236	0.002	-0.185	.033
Log-LDL cholesterol	0.007	0.907	0.047	0.550	-0.038	.660
Log-Non-HDL cholesterol	0.032	0.585	0.066	0.397	-0.018	0.832
Log-Total cholesterol	0.044	0.452	-0.004	0.956	-0.087	.317
Log-Insulin	0.172	0.003	0.204	0.008	0.109	.210

Abbreviations: BMI, body mass index; cIMT, carotid intima-media thickness; MS, metabolic syndrome.

**TABLE VI.** Simple Linear Regression of Categorical Variables to Predict cMIT

	Overall Population		Patients With MS		Patients Without MS	
	$\beta$	P Value	$\beta$	P Value	$\beta$	P Value
Male gender	0.186	.001	0.251	.001	0.134	.123
Smoking	0.044	.446	0.104	.180	0.007	.935
Diabetes	0.138	.017	0.133	.088	0.133	.127
Statin	0.046	.423	0.001	.992	0.094	.282
MS components						
Hypertension	0.129	.026	0.113	.148	0.131	.131
WC	-0.060	.296	-0.245	.001	0.011	.898
Glucose	0.089	.122	0.116	.138	0.022	.802
Triglycerides	0.065	.260	0.119	.128	-0.110	.205
HDL cholesterol	0.109	.058	0.098	.209	0.089	.304

Abbreviations: cMIT, carotid intima-media thickness; HDL, high-density lipoprotein; MS, metabolic syndrome; WC, waist circumference.

**TABLE VII.** Independent Predictors of cMIT by Multivariable Analysis

	B	$\beta$	t	P Value	Tolerance	VIF
Age	0.008	0.211	3.851	<.001	0.988	1.012
Male sex	0.106	0.159	2.812	.005	0.932	1.073
Log-HDL cholesterol	-0.315	-0.118	-1.977	.049	0.828	1.208
Log-Insulin	0.124	0.125	2.162	.031	0.889	1.125

Abbreviations: cMIT, carotid intima-media thickness; HDL, high-density lipoprotein; VIF, variance inflation factor. Final model: cMIT =  $0.736 + 0.008 \times \text{age (years)} + 0.106 \times \text{sex (male=1; female=0)} - 0.315 \times \text{Log-HDL cholesterol} + 0.124 \times \text{Log-Insulin}$ .

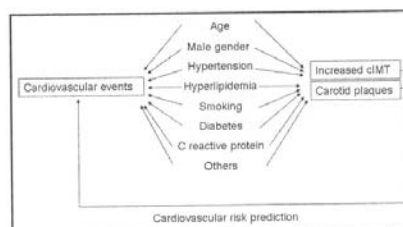
male gender, insulin, and HDL cholesterol (the last one inversely) (Table VII). By multivariate analysis in patients without MS, we found that age ( $\beta=0.224$ ,  $P=.008$ ) and LogHDL cholesterol ( $\beta=-0.170$ ,  $P=.045$ ) were the only variables independently associated with cMIT. In patients with MS, independently associated variables were age ( $\beta=0.210$ ,  $P=.004$ ), male gender ( $\beta=0.185$ ,  $P=.015$ ), Ln-glucose ( $\beta=0.177$ ,  $P=.015$ ), and increased waist circumference ( $\beta=-0.164$ ,  $P=.031$ ).

## DISCUSSION

Our results confirmed the previously described association between cMIT and age (related to "vascular age") as well as with gender. The slight increase in cMIT in MS patients is mainly driven by diabetes, since no difference was found between normal patients' and nondiabetic MS patients' cMIT. Risk factors that are more associated with cMIT are age, hypertension, diabetes, male gender, HDL cholesterol, triglycerides, glucose, and insulin. However, after multivariate analysis, only age, gender, HDL cholesterol, and insulin remained independently associated with cMIT. But a different result is obtained accordingly to metabolic status. In patients without MS, only age and HDL

cholesterol predicted cMIT. In MS patients, predictors were age, male gender, glucose, triglycerides, and abdominal obesity (the last one with an inverse relationship).

Previously published prospective studies on cMIT and CVD risk demonstrated that cMIT was significantly associated with risk for myocardial infarction, stroke, coronary heart disease death, or a combination of these.<sup>5,6,9,19-24</sup> cMIT value also adds additional information beyond traditional risk factors for classifying patients in regard to the likelihood of presence of significant angiographic coronary artery disease.<sup>25,26</sup> These findings provide support to the concept that cMIT measurements can be used as a surrogate marker of atherosclerosis (Figure). Other studies demonstrated that the relative risks associated with carotid plaque were similar to or slightly higher than those observed with increased cMIT. In the past few years, several groups have shown that carotid plaque presence or plaque area are more closely related to coronary artery disease and are more strongly predictive of coronary events.<sup>6,22,27-30</sup> In fact, traditional coronary risk factors explain only 15% to 17% of IMT but account for 52% of the carotid plaque area, suggesting that the carotid plaque area is more representative of atherosclerosis than cMIT.<sup>31-33</sup> A very recent report from the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study demonstrated the ability of carotid ultrasound data to improve coronary heart disease risk prediction.<sup>25</sup> Thus, carotid ultrasound-based cMIT measurement and identification of plaque presence or absence improves coronary heart disease risk prediction and should be considered in the intermediate-risk group.



**FIGURE.** Carotid and coronary artery disease have similar risk factors, with identical pathophysiology, and there is a relationship between the atherosclerotic burden in both sites.<sup>45</sup> Thus, carotid atherosclerosis measurements also reflect the degree of coronary and systemic arterial injury in a given individual. Carotid artery wall analysis identifies an earlier stage of atherosclerosis by the identification of non-occlusive plaques and carotid intima-media thickness (cMIT) measurements. Both parameters are independent predictors of future cardiovascular events, including myocardial infarction, stroke, and cardiac death<sup>5,6,9,19-24</sup> and can be used in clinical practice for cardiovascular risk assessment. Although cMIT and carotid plaques share a common pathophysiologic substrate, cMIT might be associated more with arterial aging and carotid plaques should represent a better surrogate marker of cardiovascular atherosclerosis.

These findings support the American Society of Echocardiography's recommendation of combining cIMT and carotid plaque data for optimal cardiovascular risk prediction.<sup>8</sup>

Intima-media thickening, however, is a feature of arterial wall aging that is not synonymous with subclinical atherosclerosis, but it is related to it because the cellular and molecular changes that underlie intima-media thickening have been implicated in the development and progression of atherosclerosis. Accordingly, carotid wall thickening is not synonymous with atherosclerosis, particularly in the absence of plaque. It represents the pathophysiologic substrate that explains why cIMT is a risk factor and a marker of cardiovascular risk.<sup>34,35</sup> This association with age is clearly evident in our results since age is one of the main independent predictors of cIMT.

A study demonstrated that women with metabolically benign overweight/obesity (that fulfills the criteria of clinical obesity by BMI or waist circumference, but does not have the burden of adiposity-associated cardiometabolic risk factors) had higher values of cIMT of the common carotid artery.<sup>15</sup> In addition, they had lower values of cIMT compared with at-risk overweight/obese women (with associated cardiometabolic risk factors). Thus, metabolic benign overweight/obese phenotype had intermediate values of mean cIMT of the common carotid artery compared with metabolically benign normal-weight patients and at-risk overweight/obese individuals. Metabolic benign patients had similar prevalence of cardiovascular events in the follow-up than normal-weight individuals, and at-risk obese individuals had an elevated cardiovascular risk. This study suggested MS as an important predictor of CVD; however, although obesity induced an increase in cIMT, it was not associated with an increased incidence of cardiovascular events at follow-up. The cardiovascular events were more related to cardiovascular risk factor aggregation. In our study, BMI was not associated with cIMT in the overall population and both in patients with and without MS. However, abdominal obesity, a different measurement of obesity and for some authors a measurement that better reflects the obesity-associated risk, was inversely associated with cIMT in patients with MS by multivariate analysis. These results, that are different from the previous study in women, highlight the gender implications in the obesity-associated cardiovascular risk. We will discuss below the implications of abdominal obesity and MS on cardiovascular risk.

A study by Della-Morte and colleagues<sup>36</sup> showed that MS was not associated with cIMT, but, instead, was associated with arterial stiffness. On the other hand, the recently published *Ispessimento Medio Intimale e Rischio cardiovascolare* [media-intima thickness and cardiovascular risk] (ISMIR) study showed an association between MS and cIMT.<sup>17</sup> The prevalence of an increased cIMT (defined as common carotid

artery IMT >0.80 mm) was significantly higher in patients with MS than in patients without it, and mean cIMT was also significantly higher. The same was true for the presence of carotid plaques, a marker of more advanced atherosclerotic lesion. There was a significant correlation between fasting triglycerides and cIMT in patients with MS. However, in this study, the mean levels of fasting triglycerides and total and non-HDL cholesterol (highly correlated with apolipoprotein B and with small dense LDL particles) in patients with MS were still elevated, despite statin treatment received by 45% of the patients. Data from previous studies identified dyslipidemia, either hypercholesterolemia or elevated triglycerides levels, as risk factors for an increased cIMT in the general population. But in the ISMIR study, in the MS population only triglycerides remained significantly associated with cIMT value, while total cholesterol and non-HDL cholesterol failed to reach a significant correlation. The author's explanation was that statin treatment, present in almost half of the subgroups, could alter the typical lipid profile of these patients, particularly regarding cholesterol levels and thus modifying the relationship between plasma cholesterol and cIMT. Our patients also had a very high rate of statin therapy, and lipid profile was better than expected, which might have influenced our results. In fact, only HDL cholesterol showed some inverse relationship with cIMT. The ISMIR study also showed a lack of significant association between fasting plasma glucose and cIMT values in patients with MS, which is supported by the hypothesis that cIMT seems to be less influenced by the metabolic risk factors such as diabetes mellitus or insulin resistance and more an expression of a continuous injury on the arterial intima by hypertension or lipid deposition.<sup>17</sup> However, in our population, insulin was an independent predictor of cIMT and, in MS patients, glucose was also a predictor.

These discrepancies might also be related to the fact that there is a differential effect of cardiovascular risk factors in different carotid segments that might be explained by hemodynamic differences in carotid segments.<sup>37–39</sup> Based on these differences, BP might have a stronger association with the CCA IMT than other segments, whereas cholesterol would possibly be more strongly associated with the carotid bulb and ICA IMT. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study analyzed this in young adults.<sup>40</sup> Cardiovascular risk factors explained 26.8% of the variability for CCA IMT, whereas they explained only 11.2% of the variability for bulb IMT and 8.0% of the variability for ICA IMT. Significant associations were found with age, smoking, LDL cholesterol, hypertension, and male gender. Significant association of IMT with fasting glucose was seen only for the CCA IMT. Diabetes was only significantly associated with bulb IMT. Qualitatively, bulb IMT appeared to have stronger associations with smoking and hypertension than for the other segments and was



the only IMT value significantly associated with diabetes. LDL cholesterol also showed stronger associations with the ICA IMT than for other levels. Age, gender, BMI, and systolic BP also had a qualitatively stronger association with CCA IMT than for other levels. Their results showed that the mean of the maximum IMT in the CCA is more strongly associated with cardiovascular risk factors than IMT measurements made in the carotid artery bulb or ICA. The association of BP was stronger in the CCA than for other segments.

The explanation for the differences in the association between risk factors and IMT measurements in different segments is likely linked to bifurcation geometry and differences in hemodynamics for shear stress and shear stress rates near the lumen of the CCA and the widened carotid artery bulb.<sup>37,38</sup> In the CCA, BP, shear stress, and shear stress rates are usually strongly associated with cIMT, especially when no plaque is present. The carotid bifurcation has a more complex oscillatory low shear stress that promotes the primary deposition of LDL cholesterol in the wall. These processes ultimately affect the cellular constituents of the arterial wall. A preponderance of foam cells is observed in the CCA, whereas more complex and typical cholesterol-rich plaques are seen at the bifurcation.<sup>39</sup> These basic pathophysiologic differences are likely the explanation for the segmental differences in the associations between risk factors and IMT.<sup>40</sup> The complex interactions among BP, blood flow, and cholesterol deposition in the arterial wall make it difficult to isolate individual contributions based only on cross-sectional associations. Recommended measurement on the distal centimeter of the CCA might involve a segment that has a mixed influence of risk factors (transition segment between CCA and bulb), as shown in our study. This is particularly important when cIMT was analyzed as a predictor of stroke. The Cardiovascular Health Study (CHS), the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), and the Rotterdam Study showed an association between common cIMT and incident stroke.<sup>6,9,41</sup> However, more recent studies showed different results. Both the Tromso study and the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) showed that common cIMT is associated with incident stroke in unadjusted analysis, but this association became nonsignificant after adjustment for risk factors.<sup>42,43</sup> In the MESA study, measurements of cIMT were made lower in the common carotid and not close to the carotid bulb.<sup>43</sup> Also in the Tromso study, measurements that included the carotid bifurcation were associated with stroke.<sup>42</sup> This confirms the importance of site measurement.

The inverse association between abdominal obesity and cIMT was similar to what was observed in the MESYAS study, but in the context of coronary artery disease.<sup>44</sup> That study showed that the MS factors confer very different intensities of independent risk for coronary artery disease, from high independent risk of hypertriglyceridemia to almost no independent effect

of overweight that even appears to be protective, which seems contradictory. In the absence of obesity, three other higher-risk criteria are required for the diagnosis of MS. As a result, there is heterogeneity of risk among patients with MS, depending on the particular criteria used for the diagnosis. The CVD burden derived from obesity is probably mediated by the appearance of the other known metabolic risk factors, which cluster more often in the presence of obesity. We can speculate that similar findings might be obtained for cIMT and this can be an explanation for our results.

#### Limitations

Our study is a cross-sectional study, and as such, it is not possible to establish a causal relationship since no information from the follow-up was analyzed and patients underwent only a single evaluation of cIMT.

We did not account for the potential difference between plaque presence in a single artery vs in multiple arteries. It is possible that plaque presence in multiple carotid artery segments may be associated with higher risk. The present scanning protocol for cIMT measurement focuses primarily on the common carotid artery due to difficulties in an adequate evaluation of cIMT of the bulb and internal carotid arteries. However, scanning of the remaining segments of the carotid arteries for plaques might be important to avoid missing "upstream" advanced atherosclerosis.

Manual assessment of cIMT is not optimally reproducible. There has been rapid advancement in ultrasound technology resulting in greater consistency and resolution of images. Semiautomated edge-detection software to measure cIMT has been developed and has been found to be both accurate and reproducible. This technology might have yielded different results.

#### CONCLUSIONS

Nonmodifiable variables (age and male gender) are the most important determinants of cIMT as well as blood glucose in MS patients. Abdominal obesity shows a paradoxical relationship. In patients without MS, age is the independent predictor and HDL cholesterol is inversely related.

*Disclosures:* The authors of this manuscript report no specific funding in relation to this research and no conflicts of interest to disclose.

#### References

1. The European Health Report 2009. *Health and Health Systems*. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2009.
2. Fiúza M, Cortez-Dias N, Martins S, et al.; on behalf of the VALSIM study investigators. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk – results from the VALSIM study. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1495–1529.
3. Molarius A, Seidell JC, Sans S, et al. Education level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Publ Health*. 2000;90:1260–1268.
4. World Health Organization on behalf of the European Observatory of Health Systems and Policies. *Health in the European Union*.

- Trends and Analysis*. Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 2009.
5. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. 1987-1993. *Am J Epidemiol*. 1997;146:483-494.
  6. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999;340:14-22.
  7. Simon A, Gariepy J, Chironi G, et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens*. 2002;20:159-169.
  8. Stein JH, Korcarz CE, Hurst T, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiography*. 2008;21:93-111.
  9. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:478-487.
  10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation*. 1997;96:1432-1437.
  11. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, et al. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005;179:325-331.
  12. Touboul PJ, Labreuche J, Vicaire E, et al.; GENIC Investigators. Carotid intima-media thickness, plaques, and Framingham risk score as independent determinants of stroke risk. *Stroke*. 2005; 36: 1741-1745.
  13. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113-1132.
  14. Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112:3066-3072.
  15. Khan UI, Wang D, Thurston RC, et al. Burden of subclinical cardiovascular disease in "metabolically benign" and "at risk" overweight and obese women: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Atherosclerosis*. 2011;217:179-186.
  16. Magnussen CG, Koskinen J, Chen W, et al. Pediatric metabolic syndrome predicts adulthood metabolic syndrome, subclinical atherosclerosis, and type 2 diabetes mellitus but is no better than body mass index alone. The Bogalusa Heart Study and the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Circulation*. 2010;122:1604-1611.
  17. Antonini-Canterin F, La Carrubba S, Gullace G, et al. Association between carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: results from the ISMIR Study. *Angiology*. 2010;61:443-448.
  18. Grundy SM, Cleeman II, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
  19. Lorenz MW, von Kogler S, Steinmetz H, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87-92.
  20. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerosis progression. *Circulation*. 1993;87:1156-1165.
  21. Kitamura A, Iso H, Imano H, et al. Carotid intima-media thickness and plaque characteristics as a risk factor for stroke in Japanese elderly men. *Stroke*. 2004;35:2788-2794.
  22. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, et al. Incident coronary events and case fatality in relation to common carotid intima-media thickness. *J Intern Med*. 2005;257:430-437.
  23. van der Meer J, Bots ML, Hofman A, et al. Predictive value of non-invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation*. 2004;109:1089-1094.
  24. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2007;115:459-467.
  25. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1600-1607.
  26. Craven TE, Ryu JE, Espeland MA, et al. Evaluation of the association between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis: a case-control study. *Circulation*. 1990;82:1230-1242.
  27. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, et al. Carotid plaques, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study. *Stroke*. 1999;30:841-850.
  28. Chan SY, Mancini GB, Kuramoto I, et al. The prognostic importance of endothelial dysfunction and carotid atheroma burden in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1037-1043.
  29. Johnsen SH, Mathiesen BB, Joakimsen O, et al. Carotid atherosclerosis is a stronger predictor of myocardial infarction in women than in men: a 6-year follow-up study of 6226 persons: the Tromsø Study. *Stroke*. 2007;38:2873-2880.
  30. Spence ID, Eliasziw M, Di Cicco M, et al. Carotid plaque area: a tool for targeting and evaluating vascular preventive therapy. *Stroke*. 2002;33:2916-2922.
  31. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group Thickening of the carotid wall: a marker for atherosclerosis in the elderly? *Stroke*. 1996;27:224-231.
  32. Al-Shali K, House AA, Hanley AJ, et al. Differences between carotid wall morphological phenotypes measured by ultrasound in one, two and three dimensions. *Atherosclerosis*. 2005;178:319-325.
  33. Finn AV, Kolodgie FD, Virmani R. Correlation between carotid intimal/medial thickness and atherosclerosis: a point of view from pathology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;30:177-181.
  34. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension*. 2005;46:454-462.
  35. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging. Major shareholders in cardiovascular disease enterprises, part I: aging arteries, a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107:1339-1466.
  36. Della-Morte D, Gardener H, Denaro F. Metabolic syndrome increases carotid artery stiffness: the Northern Manhattan Study. *Int J Stroke*. 2010;5:138-144.
  37. Ku DN, Giddens DP, Zarins CK, Glagov S. Pulsatile flow and atherosclerosis in the human carotid bifurcation. Positive correlation between plaque location and low oscillating shear stress. *Arteriosclerosis*. 1985;5:293-302.
  38. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA*. 1999;282:2035-2042.
  39. Dalager S, Paaske WP, Kristensen IB, et al. Artery-related differences in atherosclerosis expression: implications for atherogenesis and dynamics in intima-media thickness. *Stroke*. 2007;38:2698-2705.
  40. Polak JF, Person SD, Wei GS, et al. Segment-specific association of carotid intima-media thickness with cardiovascular risk factors. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Stroke*. 2010;41:9-15.
  41. Hollander M, Koudstaal PJ, Bots ML, et al. Incidence, risk, and case fatality of first ever stroke in the elderly population. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:317-321.
  42. Mathiesen EB, Johnsen SH, Wilsgaard T, et al. Carotid plaque area and intima-media thickness in prediction of first-ever ischemic stroke: a 10-year follow-up of 6584 men and women: the Tromsø Study. *Stroke*. 2011;42:972-978.
  43. Polak JF, Pencina MJ, O'Leary DH, D'Agostino RB. Common carotid artery intima-media thickness progression as a predictor of stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Stroke*. 2011;42:3017-3021.
  44. Laclaustra M, Ordóñez B, Leon M, et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease among Spanish male workers: a case-control study of MESYAS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010; Dec 24: (Epub ahead of print).
  45. Young W, Gofman J, Tandy R, et al. The quantitation of atherosclerosis III. The extent of correlation of degrees of atherosclerosis with and between the coronary and cerebral vascular beds. *Am J Cardiol*. 1960;8:300-308.





## ORIGINAL ARTICLE

## Does metabolic syndrome predict significant angiographic coronary artery disease?

Ana Teresa Timóteo\*, Miguel Mota Carmo, Rui Cruz Ferreira

Cardiology Department, Santa Marta Hospital, Centro Hospitalar Lisboa Central, EPE, Lisboa, Portugal

Received 2 February 2012; accepted 8 March 2012  
Available online 15 November 2012

### KEYWORDS

Metabolic syndrome;  
Diabetes;  
Coronary artery  
disease;  
Obesity

### Abstract

**Introduction:** Metabolic syndrome (MS) is an independent predictor of acute cardiovascular events. However, few studies have addressed the relationship between MS and stable angiographic coronary artery disease (CAD), which has a different pathophysiological mechanism. We aimed to study the independent predictors for significant CAD, and to analyze the impact of MS (by the AHA/NHLBI definition) on CAD.

**Methods:** We prospectively included 300 patients, mean age  $64 \pm 9$  years, 59% male, admitted for elective coronary angiography (suspected ischemic heart disease), excluding patients with known cardiac disease. All patients underwent assessment of demographic, anthropometric, and laboratory data and risk factors, and subsequently underwent coronary angiography.

**Results:** In the study population, 23.0% were diabetic, 40.5% had MS (and no diabetes) and 36.7% had neither diagnosis. Significant CAD was present in 51.3% of patients. CAD patients were older and more frequently male and diabetic, with increased triglycerides and glucose and lower HDL cholesterol. Abdominal obesity was also less prevalent. MS was not associated with the presence of CAD (OR 0.94, 95% CI 0.59–1.48,  $p=0.778$ ). Of the MS components, the most important predictors of CAD were increased glucose and triglycerides. Abdominal obesity was associated with a lower risk of CAD. In a multivariate logistic regression model for CAD, independent predictors of CAD were age, male gender, glucose and triglycerides. Body mass index had a protective effect.

**Conclusions:** Although MS is associated with cardiovascular events, the same was not found for stable angiographically proven CAD. Age, gender, diabetes and triglycerides are the most influential factors for CAD, with abdominal obesity as a protective factor.

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\* Corresponding author.  
E-mail address: ana.timoteo@yahoo.com (A.T. Timóteo).

**PALAVRAS-CHAVE**

Síndrome Metabólica;  
Diabetes;  
Doença arterial  
coronária;  
Obesidade

Poderá a presença de síndrome metabólica predizer a presença de doença arterial coronária angiograficamente significativa?

**Resumo**

**Introdução:** A síndrome metabólica (SM) é um predizente independente de eventos cardiovasculares agudos. Contudo, pouco estudos analisaram a relação entre SM e doença arterial coronária angiográfica estável (DAC), que apresenta uma diferente mecanismo fisiopatológico. Procurámos identificar os factores predizentes independentes para DAC e analisar o impacto da presença de SM (pela definição da AHA/NHLBI) na DAC.

**Métodos:** Analisamos prospectivamente 300 indivíduos, com idade média de  $64 \pm 9$  anos, 59% do género masculino, admitidos para angiografia coronária eletiva por suspeita de cardiopatia isquémica, tendo sido excluídos os doentes com antecedentes de doença cardíaca. Todos os doentes foram submetidos a avaliação demográfica, antropométrica, factores de risco e laboratorial e subsequentemente a coronariografia.

**Resultados:** Na população do estudo, 23,0% eram diabéticos, 40,5% tinha SM (sem diabetes) e 36,7% nenhum dos anteriores diagnósticos. Verificou-se DAC significativa em 51,3% dos doentes. Estes doentes tinham mais idade, mais do género masculino, diabéticos, com triglicéridos e glicemia aumentados e colesterol-HDL baixo. A obesidade abdominal era também menos prevalente. A SM não se associou com a presença de DAC (OR 0,94, IC 95% 0,59–1,48,  $p=0,778$ ). Os factores predizentes mais importantes de DAC de entre os componentes de SM foram a glicemia e os triglicéridos aumentados. A obesidade abdominal mostrou menor risco de DAC. Num modelo de regressão logística multivariável para DAC, os factores predizentes independentes foram a idade, género masculino, glicemia, triglicéridos. O Índice de Massa Corporal mostrou efeito «protector».

**Conclusões:** Apesar da SM se associar a eventos cardiovasculares, o mesmo não se verifica relativamente a DAC angiográfica estável. A idade, género, diabetes e triglicéridos são os factores mais influentes para a presença de DAC, sendo a obesidade abdominal «protectora».

© 2012 Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos os direitos reservados.

**Introduction**

Obesity and metabolic syndrome are major epidemics of the 21st century worldwide.<sup>1,2</sup> The best available evidence, from three consecutive large meta-analyses, consistently shows that individuals with metabolic syndrome are at increased risk of cardiovascular events (two-fold increase in cardiovascular outcomes – cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke – and a 1.5-fold increase in all-cause mortality).<sup>3–5</sup> They also demonstrated that cardiovascular risk was still high in patients with the metabolic syndrome but without diabetes.

Although the association of metabolic syndrome with cardiovascular events is clear, the association with stable angiographic coronary artery disease (CAD) is less so, the few available studies being based on small samples and showing contradictory results.<sup>6–11</sup> In the literature, some authors have assessed the association between metabolic syndrome, diabetes and severity of angiographic CAD in cross-sectional and longitudinal studies, but they either considered one gender or studied ethnicities other than Caucasian, or they did not compare diabetic and non-diabetic individuals. In a larger study of stable CAD patients, the presence of metabolic syndrome identified increased risk of death or myocardial infarction but did not have independent prognostic significance after adjustment for its constituent components. Hypertension, low HDL cholesterol and elevated glucose most strongly predicted events.<sup>12</sup>

The aim of the present study was to assess the association between metabolic syndrome and angiographic CAD. We also compared individuals with metabolic syndrome and those with diabetes (in whom the association with CAD is clearly established and for some authors is responsible for the metabolic syndrome's impact on cardiovascular outcomes) and with a control group with neither diagnosis ('Normal' group).

**Methods**

This was an observational cross-sectional study, with prospective inclusion of patients admitted for elective coronary angiography with suspected CAD (stable angina and/or ischemia documented by non-invasive tests). All patients were aged  $\geq 18$  years. Patients with previous acute coronary syndrome, myocardial revascularization procedure, valvular heart disease, congenital heart disease or cardiomyopathy were excluded from the study. All patients gave their written informed consent and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki as reflected in prior approval by the local institutional ethics committee.

Anthropometric data were obtained after a 12-hour fast, with the subject in light clothing and barefoot. Body weight was measured to the nearest kilogram using a digital scale, and height to the nearest centimeter in the standing position. Body mass index (BMI) was calculated as weight in

kilograms divided by height in meters squared. Waist circumference (WC) was measured to the nearest centimeter, with the subject standing, using a flexible non-stretch tape measure, midway between the lower edge of the rib cage and the iliac crest. Obesity was defined as BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, overweight as BMI 25–29.9 kg/m<sup>2</sup>, and normal as BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>.

Blood pressure was measured on several occasions during hospital stay, hypertension being defined by a previous diagnosis of hypertension or the presence of systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg (mean of two consecutive measurements). Patients who self-reported as having smoked during the previous six months were classified as smokers.

A venous blood sample was drawn after a 12-hour overnight fast. All the samples were analyzed at the hospital's central laboratory. Serum glucose, total cholesterol and triglycerides were determined using standard automatic enzymatic methods. HDL cholesterol was determined after specific precipitation and LDL cholesterol was determined by the Friedewald formula. Blood insulin was determined by electrochemiluminescence.

The metabolic syndrome was defined by the most recent definition from the American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute (AHA/NHLBI), consisting of  $\geq 3$  of the following criteria: fasting glucose  $\geq 100$  mg/dl or antidiabetic treatment; blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg or antihypertensive medication; triglycerides  $\geq 150$  mg/dl or specific treatment for this lipid abnormality; HDL cholesterol  $< 50$  mg/dl in women and  $< 40$  mg/dl in men or specific treatment for this lipid abnormality; WC  $\geq 88$  cm in women and  $\geq 102$  cm in men.<sup>13</sup> Diabetes was recorded by the investigator based on patient history, increased glucose (fasting level  $\geq 126$  mg/dl), or concomitant use of specific therapies.

Coronary angiography was performed by the standard Judkins technique. The coronary angiograms were analyzed using quantitative coronary angiography software, Cardiovascular Measurement System (QCA-CMS) version 6.0 (Medis Medical Imaging Systems, Leiden, The Netherlands) by a single operator blinded to the diagnosis. An automated edge detection algorithm determined vessel centerline and contour, and absolute reference vessel and minimum lumen diameters were determined using the calibration factor. Percentage stenosis was calculated from minimum lumen diameter and a normal reference value obtained as an extrapolation of the proximal and distal segments surrounding the stenosis. Obstructive CAD was defined as stenosis of 50% or more in any coronary vessel. The severity of CAD was assessed by the Gensini score, a previously validated method, which grades narrowing of the coronary artery lumen as: 1 for 1–25% narrowing, 2 for 26–50% narrowing, 4 for 51–75% narrowing, 8 for 76–90% narrowing, 16 for 91–99% narrowing and 32 for total occlusion.<sup>14</sup> This score was then multiplied by a factor from 0.5 to 5 that takes into account the importance of the lesion's position in the coronary arterial tree.

The interclass correlation coefficients for intrareader reproducibility were 0.950 for Gensini score and 0.724 to 0.947 for vessel dimension (analyzed for different vessels), which suggests good agreement beyond chance.

### Statistical analysis

The statistical analysis was conducted using PASW Statistics 18.0 (SPSS Inc, IL, Chicago, USA). A p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

Quantitative variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation if normally distributed and as median and inter-quartile range otherwise. Qualitative variables are described as percentages. The Student's t test or the Mann-Whitney U-test were used for between-group comparisons of continuous variables (according to distribution characteristics). For comparisons of more than two groups, the one-way ANOVA test or the Kruskal-Wallis test was used, as appropriate. The chi-square test was used for between-group comparisons of categorical variables. For some continuous highly skewed variables a base 10 logarithmic transformation was performed that was used in the subsequent analysis. Blood glucose required a natural logarithmic transformation to improve normality. Bivariate logistic regression analysis was used to identify independent risk factors for CAD. Backward multivariate logistic regression analysis (with CAD as the outcome variable) was performed to determine independent predictors of CAD. All variables with a p-value  $< 0.10$  in bivariate analysis were included in the analysis.

### Results

A total of 300 patients were included in the study, with a mean age of  $64 \pm 9$  years (aged 38–86 years), 59% male (Table 1). Significant coronary artery disease was present in 51.3% of patients, but was significantly less prevalent in women (35.8% vs. 62.1%,  $p < 0.001$ ). The Gensini score was also significantly higher in men: 9.5 (5.00–17.75) vs. 6.00 (3.00–10.00),  $p < 0.001$ . Patients with significant CAD were older, more frequently male and diabetic, and had higher blood glucose and triglycerides and lower HDL cholesterol (Table 1).

The prevalence of the metabolic syndrome by the AHA/NHLBI definition in the present population was 55.3%. The presence of CAD was associated with diabetes, male gender, older age and increased triglycerides and glucose (Tables 2 and 3). On the other hand, patients with abdominal obesity and increased HDL cholesterol were less likely to have CAD. Lipid-lowering therapy was not associated with lower CAD prevalence. Patients with metabolic syndrome did not have an increased risk of significant CAD. Analyzing the relationship between metabolic syndrome components and CAD prevalence, as well as with Gensini score, we found a non-linear association, because patients with no component present had the lowest prevalence as well as the lowest Gensini score, and patients with five components had the highest values, but no significant difference was found in the intermediate groups (Figures 1 and 2).

Overall, the prevalence of diabetes was 23.0%, metabolic syndrome (in non-diabetic patients) 40.5%, and 36.7% had neither diagnosis (Table 4). CAD prevalence was 65.2% in the diabetic group, 46.3% in the metabolic syndrome group and 48.2% in the group with neither diagnosis ( $p = 0.003$ ), with the only significant differences between diabetic patients and the other two groups. Even after inclusion of

**Table 1** Characteristics of the study population by presence of coronary artery disease.

Characteristics	Total Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	CAD Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	No CAD Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	p
Age (years)	64.4 $\pm$ 9.2	66.2 $\pm$ 9.2	63.4 $\pm$ 9.9	0.003
Male gender (%)	59	71	46	0.001
Risk factors (%)				
Hypertension	79	87	84	0.604
Hyperlipidemia	70	70	69	0.957
Smoking	9	11	8	0.398
Diabetes	23	29	16	0.013
Laboratory data				
Glucose (mg/dl)	100 (92–115)	104 (93–124)	97 (91–106)	0.001
Insulin ( $\mu$ U/ml)	8.6 (5.7–13.6)	8.8 (5.8–14.1)	8.5 (5.5–12.5)	0.471
HOMA index	2.3 (1.4–3.8)	2.3 (1.5–4.1)	2.1 (1.3–3.2)	0.129
Total cholesterol (mg/dl)	181 (155–213)	182 (158–218)	177 (152–207)	0.208
HDL cholesterol (mg/dl)	43 (36–54)	41 (34–50)	47 (40–55)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	114 (93–136)	114 (97–141)	114 (89–133)	0.141
Triglycerides (mg/dl)	97 (68–134)	100 (71–146)	93 (63–124)	0.019

CAD: coronary artery disease; HOMA: homeostasis model assessment; IQR: interquartile range; SD: standard deviation.

**Table 2** Prevalence of coronary artery disease by risk factor.

Risk factor	Present	Absent	OR (95% CI)	p
Hypertension	52.1	46.5	1.25 (0.66–2.39)	0.604
Diabetes	65.2	47.2	2.10 (1.20–3.67)	0.013
Smoking	60.7	50.4	1.52 (0.69–3.37)	0.398
Abdominal obesity	44.3	61.1	0.51 (0.32–0.81)	0.006
Low HDL cholesterol	54.5	48.4	1.28 (0.81–2.01)	0.347
High triglycerides	62.1	48.3	1.76 (1.00–3.07)	0.065
High blood glucose	59.0	42.4	1.95 (1.23–3.09)	0.006
Male gender	62.1	35.8	2.95 (1.83–4.75)	<0.001
Metabolic syndrome	50.6	52.2	0.94 (0.59–1.48)	0.778

CI: confidence interval; OR: odds ratio.

diabetic patients with metabolic syndrome in the metabolic syndrome group, there was no significant increase of CAD prevalence in this group compared to diabetics alone (50.6% vs. 70.8%,  $p=0.127$ ).

After adjustment for age and gender, only diabetes was associated with CAD, not metabolic syndrome (Table 5). The most important metabolic syndrome components associated

with CAD were increased glucose and triglycerides, while abdominal obesity showed a protective effect (Table 6). Independent predictors of CAD were age, male gender, diabetes (and increased glucose) and increased triglycerides. BMI was a protective factor (Table 7).

In our population, 88% of the patients had a non-invasive test positive for myocardial ischemia. The others underwent coronary angiography without a previous non-invasive test for ischemia. In the group with a positive treadmill stress test, only 49.3% had significant angiographic coronary artery disease. In the group with positive cardiac scintigraphy, 54.3% had significant coronary artery disease. In patients with a positive functional test for ischemia, 49.0% of the group without metabolic disorder, 45.7% of patients with metabolic syndrome and 65.6% of diabetic patients had significant angiographic coronary artery disease ( $p=0.039$ ).

## Discussion

We found in our study that metabolic syndrome prevalence is not associated with the prevalence of significant

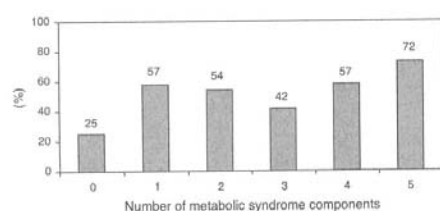
**Figure 1** Prevalence of significant coronary artery disease (CAD) according to the number of metabolic syndrome components present ( $p=0.053$ ).

Table 3 Bivariate analysis for significant coronary artery disease.

	B	Wald	OR (95% CI)	p
Age	0.039	8.697	1.04 (1.01–1.07)	0.003
Male gender	1.081	19.670	2.95 (1.83–4.75)	<0.001
Smoking	0.421	1.076	1.52 (0.69–3.37)	0.300
Hyperlipidemia	0.045	0.032	1.05 (0.64–1.71)	0.858
Diabetes	0.741	6.760	2.10 (1.20–3.67)	0.009
Waist circumference	–0.005	0.271	1.00 (0.98–1.01)	0.603
BMI	–0.052	3.487	0.95 (0.90–1.00)	0.062
BMI groups				
Normal	Ref.	–	–	–
Overweight	–0.110	0.129	0.90 (0.49–1.63)	0.720
Obese	–0.638	3.590	0.53 (0.27–1.02)	0.058
Lipid-lowering therapy	0.200	0.720	1.22 (0.77–1.94)	0.396
Metabolic syndrome components				
Hypertension	0.225	0.466	1.25 (0.66–2.39)	0.495
Abdominal obesity	–0.683	8.226	0.51 (0.32–0.81)	0.004
High-blood glucose	0.669	8.112	1.95 (1.23–3.09)	0.004
Low HDL cholesterol	0.244	1.110	1.28 (0.81–2.01)	0.291
Hypertriglyceridemia	0.563	3.890	1.76 (1.00–3.07)	0.049
Metabolic syndrome (AHA/NHLBI)	–0.066	0.079	0.94 (0.59–1.48)	0.778
No. of metabolic syndrome components	0.127	1.739	1.14 (0.94–1.37)	0.187
Metabolic groups				
Normal	Ref.	–	–	–
Metabolic syndrome	–0.076	0.084	0.93 (0.55–1.55)	0.773
Diabetes	0.701	4.900	2.02 (1.08–3.75)	0.027
Laboratory results				
LnGlucose	1.582	9.465	4.86 (1.78–1332)	0.002
LogTotal cholesterol	1.407	1.473	4.08 (0.42–39.60)	0.225
LogLDL cholesterol	1.386	2.463	4.00 (0.71–22.56)	0.117
LogHDL cholesterol	–3.451	11.635	0.03 (0.004–0.23)	0.001
LogTriglycerides	1.455	8.121	4.29 (1.58–11.66)	0.004
LogInsulin	0.451	1.603	1.57 (0.78–3.16)	0.206
LogHOMA	0.677	4.258	1.97 (1.04–3.75)	0.039

BMI: body mass index; CI: confidence interval; HOMA: homeostasis model assessment; Ln: natural logarithmic transformation; Log: base 10 logarithmic transformation; OR: odds ratio; Ref.: reference.

angiographic CAD. On the other hand, diabetes was highly correlated with CAD. The most important components of metabolic syndrome to predict CAD are increased glucose and triglycerides, with abdominal obesity being protective. The independent predictors for significant CAD in this high-risk population are age, male gender, high glucose, and high triglycerides. Increased BMI was protective against CAD. Unexpectedly, total cholesterol and LDL cholesterol showed no association.

Since the first description of the metabolic syndrome by Raven in 1988, several definitions have been published, including those of the World Health Organization, the National Cholesterol Education Program (NCEP) and the International Diabetes Federation.<sup>15–18</sup> Of these, the NCEP definition has emerged as the most widely used, primarily because it provides a relatively simple approach for diagnosing metabolic syndrome by employing easily measurable risk factors. This definition has been updated by the AHA/NHLBI by lowering the threshold for fasting glucose

in accordance with the American Diabetes Association; the new definition includes patients being treated for dyslipidemia, hyperglycemia, or systemic hypertension.<sup>13,19</sup>

Two meta-analyses investigating metabolic syndrome prior to 2005, not including the new definition,<sup>3,4</sup> showed that metabolic syndrome was associated with higher cardiovascular risk, particularly in women. A recent meta-analysis including studies with the AHA/NHLBI definition showed that overall, the metabolic syndrome was associated with a two-fold increase in risk of cardiovascular disease, cardiovascular mortality, and stroke, and a 1.5-fold increase in risk of all-cause mortality.<sup>5</sup> Thus, patients with metabolic syndrome are at higher risk for cardiovascular outcomes than for all-cause mortality. Even in the absence of type 2 diabetes, the metabolic syndrome was still associated with an increased risk of cardiovascular endpoints, which goes against the argument that the impact of metabolic syndrome derives from its frequent association with diabetes. Cardiovascular risk with the AHA/NHLBI definition

Table 4 Patient characteristics by metabolic group.

	Normal n=110	Metabolic syndrome n=121	Diabetes n=69	p
Age (years)	62.6 ± 9.9	65.2 ± 9.2	66.0 ± 7.3	0.024
Male gender (%)	65.5	53.7	58.0	0.190
Smoking (%)	11.8	7.4	8.7	0.509
Hyperlipidemia (%)	63.6	73.6	72.5	0.222
WC (cm)	95 (88–100)	103 (96–110)	98 (90–106)	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.9 (24.0–28.3)	29.4 (27.3–32.0)	27.3 (25.0–31.2)	<0.001
BMI groups (%)				<0.001
Normal	32.7	6.6	24.6	
Overweight	51.8	52.9	42.0	
Obese	15.5	40.5	33.3	
Treatment (%)				
Anti-hypertension	64.5	82.6	94.2	<0.001
Lipid-lowering	53.6	59.5	71.0	0.069
Anti-diabetic	0	0	87.0	<0.001
MS component (%)				
Hypertension	75.5	93.4	88.4	<0.001
Increased glucose	17.3	60.3	100.0	<0.001
Obesity	29.1	82.6	60.9	<0.001
High triglycerides	7.3	34.7	23.2	<0.001
Low HDL cholesterol	20.0	73.6	49.3	<0.001
Laboratory data				
Blood glucose (mg/dl)	91 (86–97)	101 (95–109)	147 (126–178)	<0.001
Total cholesterol (mg/dl)	185 (160–214)	182 (159–219)	168 (142–206)	0.025
HDL cholesterol (mg/dl)	51 (41–60)	40 (34–47)	43 (33–51)	<0.001
LDL cholesterol (mg/dl)	116 (98–140)	119 (95–142)	99 (82–125)	0.011
Triglycerides (mg/dl)	78 (55–100)	111 (83–167)	106 (73–142)	<0.001
Insulin (μU/ml)	6.7 (4.2–9.0)	11.6 (7.7–17.7)	9.2 (6.5–16.0)	<0.001
HOMA index	1.5 (0.9–2.1)	3.0 (1.8–4.9)	3.2 (2.2–5.3)	<0.001

BMI: body mass index; HOMA: homeostasis model assessment; MS: metabolic syndrome; WC: waist circumference.

was also similar to that with the NCEP definition. Although the pathophysiological mechanism by which the metabolic syndrome increases cardiovascular risk remains the subject of debate, insulin resistance is often put forward as the underlying component.<sup>20,21</sup> Insulin resistance is associated with lipid imbalances and with prothrombotic and proinflammatory states.<sup>20,22</sup> More recent definitions emphasize central obesity as the underlying component, which is associated with adiponectin/leptin imbalances and consequent insulin resistance.<sup>13,17,18</sup>

The prognostic importance of the metabolic syndrome compared to that of the sum of its individual components has repeatedly been challenged. In a cohort study, the risk of cardiovascular mortality associated with metabolic syndrome was similar to the risk associated with impaired fasting glucose and systemic hypertension.<sup>23</sup> Furthermore, in a systematic review of seven clinical trials, the metabolic syndrome by the NCEP definition was no longer an independent predictor of atherosclerotic plaque progression after adjustment for its individual components.<sup>24</sup> However, most

Table 5 Predictive ability for coronary artery disease in each metabolic group, adjusted for age and gender.

	B	Wald	OR (95% CI)	P
Age	0.040	8.175	1.04 (1.01–1.07)	0.004
Male gender	1.152	20.530	3.16 (1.92–5.21)	<0.001
Metabolic groups				
Normal	Ref.	–	–	–
Metabolic syndrome	–0.042	0.022	0.96 (0.55–1.66)	0.881
Diabetes	0.733	4.702	2.08 (1.07–4.04)	0.030

CI: confidence interval; OR: odds ratio; Ref.: reference group.



**Table 6** Predictive ability for coronary artery disease of each metabolic syndrome component, adjusted for age and gender.

	B	Wald	OR (95% CI)	p
Age	0.044	8.865	1.05 (1.02–1.08)	0.003
Male gender	0.842	8.361	2.32 (1.31–4.11)	0.004
Hypertension	0.125	0.122	1.13 (0.56–2.28)	0.727
Abdominal obesity	–0.699	5.144	0.50 (0.27–0.91)	0.023
Glucose $\geq 100$ mg/dl	0.567	4.908	1.76 (1.07–2.91)	0.027
Low HDL cholesterol	0.410	2.336	1.51 (0.89–2.55)	0.126
Triglycerides $\geq 150$ mg/dl	0.698	4.873	2.01 (1.08–3.74)	0.027

CI: confidence interval; OR: odds ratio.

**Table 7** Independent predictors for significant coronary artery disease.

	B	Wald	OR (95% CI)	p
Age	0.037	67.05	1.04 (1.01–1.07)	0.010
Male gender	0.893	11.039	2.44 (1.44–4.14)	0.001
Body mass index	–0.078	5.773	0.93 (0.87–0.99)	0.016
LogTriglycerides	1.321	5.397	3.75 (1.23–11.42)	0.020
LnGlucose	1.277	5.230	3.59 (1.20–10.72)	0.022

CI: confidence interval; Ln: natural logarithmic transformation; Log: base 10 logarithmic transformation; OR: odds ratio; Ref.: reference group.

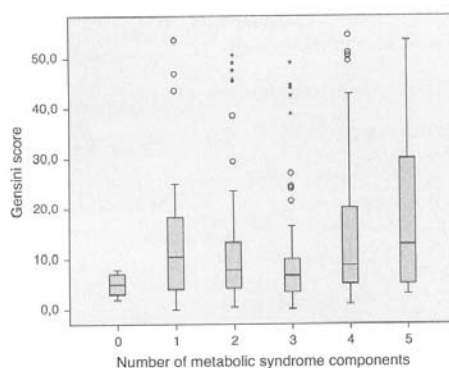
Variables in the analysis: age, gender, diabetes, body mass index, LnGlucose, LogHDL cholesterol, LogTriglycerides.

published reports appear to indicate that the syndrome predicts cardiovascular events and/or diabetes independently of other cardiovascular risk factors.

In the MESYAS study, conducted among Spanish workers and thus similar to Portuguese populations, except for the significant male predominance in the Spanish study, it was demonstrated that metabolic syndrome is associated with a substantial increase in the risk of developing CAD.<sup>25</sup> However, the metabolic syndrome components confer very different intensities of independent risk, from the high independent risk of hypertriglyceridemia (long known but overlooked) to the almost complete absence of an independent effect of overweight (even appearing to be protective,

which seems contradictory). In the absence of obesity, three other higher risk criteria are required for the diagnosis. As a result, there is heterogeneity of risk among patients with metabolic syndrome, depending on the particular criteria used for a diagnosis. The cardiovascular disease burden derived from obesity is probably mediated by the presence of the other known metabolic risk factors, which cluster more often in the presence of obesity. Similar results were obtained in our study and this might also explain some discrepancies in the results between studies according to the predominant type of clusters in a specific population.

However, our results are different from the previously mentioned large meta-analysis with regard to the association between metabolic syndrome and coronary disease. Ours is an angiographic study that provides different information from that obtained in epidemiological studies that analyze cardiovascular events. Acute cardiovascular events have different pathophysiological mechanisms from those in stable coronary atherosclerotic plaque. Vulnerable plaques are generally characterized as having a thin inflamed fibrous cap over a large lipid core with activated macrophages near the cap.<sup>26</sup> In previous studies, the strongest independent predictor of coronary plaque rupture was the presence of metabolic syndrome, as well as positive remodeling at the culprit lesion and an elastic membrane cross-sectional area  $\geq 14$  mm<sup>2</sup>.<sup>26</sup> Among the components of metabolic syndrome, abdominal obesity and low serum HDL cholesterol were significant independent predictors for culprit coronary plaque rupture. Thus, vulnerable coronary plaque rupture is associated with metabolic syndrome, especially with abdominal obesity and low HDL cholesterol. These results might explain the association of metabolic syndrome with cardiovascular events; stable coronary atherosclerotic plaques have a different physiopathological substrate.

**Figure 2** Gensini score according to the number of metabolic syndrome components present (p=0.008).

A Turkish angiographic study in 184 patients showed that diabetic patients had significantly higher Gensini scores.<sup>6</sup> However, metabolic syndrome patients (by the NCEP definition) did not have significantly different Gensini scores. Also when evaluating diabetic and non-diabetic patients separately, non-diabetic patients with metabolic syndrome had slightly higher scores, but without statistical significance. Neither any single metabolic syndrome component nor gender revealed a significant relationship with coronary disease severity.

A study by Bayturan et al. in the USA with intravascular ultrasound imaging revealed that a diagnosis of diabetes was associated with a greater burden and progression of coronary atherosclerosis, despite the presence of fewer individual cardiovascular risk factors, than a diagnosis of metabolic syndrome, underscoring the importance of diabetes and its impact on the atherosclerotic process occurring within the arterial wall.<sup>27</sup> This reinforces the atherogenicity concept of diabetes, which may exert deleterious proatherogenic effects by glycation, inflammation, and oxidative stress. Furthermore, diabetes was accompanied by vascular constriction and small lumen volumes, despite the presence of more extensive atheroma burden. In the same study, metabolic syndrome was associated with larger vessel dimensions and no greater disease burden (compared to patients with neither condition), suggesting different effects on remodeling. This highlights clear differences between metabolic syndrome and diabetes with regard to how the vessel wall responds to plaque accumulation. Another study in women showed that women with diabetes had more severe angiographic disease than those without diabetes, while no association was found between angiographic scores and metabolic syndrome. In multivariate analysis, high triglycerides and low HDL were predictors of angiographically proven CAD.<sup>8</sup> In our study, we also observed a direct relationship between diabetes and CAD and no relationship with metabolic syndrome. We also confirmed the importance of triglycerides as a predictor of CAD.

The absence of association between total cholesterol and LDL cholesterol with CAD may be explained by the high rate of lipid-lowering therapy use in our population, which was 60% (56.6% with statins, 1.7% with fibrates and 1.7% with both). This may explain the relatively low levels of total cholesterol and LDL cholesterol; almost 75% of the study population had LDL cholesterol <130 mg/dL. However, lipid-lowering therapy by itself was not associated with CAD. A recent study demonstrated that in patients with low levels of LDL cholesterol (<130 mg/dL), the lipid abnormalities with highest impact in cardiovascular events are indeed HDL cholesterol and triglycerides, as our results show.<sup>28</sup>

Obesity had a protective effect for CAD. Other authors have explained this inverse relationship, described as the obesity paradox, as a result of bias caused by different baseline characteristics, since these patients are usually younger.<sup>29,30</sup> However, in our population, obese patients had similar ages ( $65 \pm 9$  years) to overweight ( $64 \pm 9$  years) and normal BMI patients ( $65 \pm 10$  years,  $p=NS$ ). Multivariate analysis also adjusted the results for age. The comorbidities usually associated with low and high BMI are also suggested as an explanation for the better outcome observed in overweight patients after acute coronary syndromes.

However, in our study, obese patients showed a trend to lower CAD prevalence, but not overweight patients. This may be explained by the fact that, as previously shown, BMI is directly related to coronary vessel diameter.<sup>31</sup> This leads us to conclude that to cause 50% stenosis, the atherosclerotic plaque needs to be significantly thicker in high BMI patients than in low BMI patients.

The relationship between metabolic syndrome and functional tests for ischemia is also interesting. In our population, a large number of patients had a previous functional test documenting the presence of myocardial ischemia. It would be expected that the increased use of non-invasive testing to rule out ischemia prior to the procedure should have resulted in more effective risk stratification, enabling identification of patients who would be more likely to benefit from cardiac catheterization and ideally reducing the use of invasive procedures in those who do not have obstructive disease. However, this was not the case; only half of these patients had significant angiographic CAD. Patients with chest pain and normal or non-obstructive coronary angiograms are predominately women, and many have a prognosis that is not as benign as previously thought.<sup>32</sup> Recent data suggest that ST-segment changes and reversible myocardial perfusion defects in patients with "normal" coronary arteries may reflect true myocardial ischemia likely related to atherosclerotic disease of the more distal coronary circulation and not a false positive result.<sup>32</sup> Assessment of endothelial function could help identify patients at risk for future cardiac events. In patients with metabolic syndrome, the association between the results of functional testing and of coronary angiography were similar to "normal" patients. Only in diabetic patients was this association stronger. This suggests a stronger association of diabetes with epicardial CAD, confirming the previous conclusions of Bayturan et al. using intravascular ultrasound.<sup>27</sup>

In conclusion, as opposed to previous epidemiological studies on prediction of cardiovascular events, metabolic syndrome is not a predictor of angiographic CAD. Diabetes (and blood glucose) remained among the most important predictors, as well as age, male gender and triglycerides. BMI appeared to be protective of CAD.

## Limitations

This was a cross-sectional study, and as such, it is not possible to establish a causal relationship since no information from follow-up was analyzed and subjects only underwent a single coronary angiogram.

The sample is relatively small, although it is larger than in other studies and was calculated for a precision of 5% and a power of 80%.

Our results are only applicable to populations similar to ours. In this population, 60% of patients were under lipid-lowering therapy and almost 75% had LDL cholesterol <130 mg/dL. We also excluded patients with known heart disease.

This was an angiographic study and as such, coronary plaque morphology was not directly assessed. Intravascular ultrasound enables cross-sectional imaging of coronary arteries and provides more comprehensive assessment of



atherosclerotic plaque *in vivo*; it is considered the gold standard technique. With quantitative coronary angiography analysis, we measured reference diameter and percentage diameter stenosis. However, it has been reported that this measurement can be misleading, because patients with similar measurements on angiography might have different vessel and plaque volume when assessed by intravascular ultrasound. In fact, in some patients, vessels might have compensatory enlargement to prevent building atheroma from encroaching into the lumen, thereby concealing the presence of a lesion when angiography is performed.<sup>10</sup>

### Ethical disclosures

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the responsible Clinical Research Ethics Committee and in accordance with those of the Helsinki Declaration of the World Medical Association.

**Confidentiality of data.** The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data and that all the patients included in the study received sufficient information and gave their written informed consent to participate in the study.

**Right to privacy and informed consent.** The authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

### Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

### References

1. Flúza M, Cortez-Dias N, Martins S, et al. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk – results from the VALSIM study. *Rev Port Cardiol*. 2008;27:1495–529.
2. Molarius A, Seidell JC, Sans S, et al. Education level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health*. 2000;90:1260–8.
3. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:403–14.
4. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119:812–9.
5. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1113–32.
6. Ertek S, Cicero AF, Cesur M, et al. The severity of coronary atherosclerosis in diabetic and non-diabetic metabolic syndrome patients diagnosed according to different criteria and undergoing elective angiography. *Acta Diabetol*. 2011;48:21–7.
7. Bayturan O, Tuzcu M, Uno K, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105:1735–9.
8. Zornitzki T, Ayzenberg O, Gandelman G, et al. Diabetes, but not the metabolic syndrome, predicts the severity and extent of coronary artery disease in women. *QJM*. 2007;100:575–81.
9. Anderson J, Horne B, Jones H, et al. Which features of metabolic syndrome predict the prevalence and clinical outcomes of angiographic coronary artery disease? *Cardiology*. 2004;101:185–93.
10. Amano T, Matsubara T, Uetani T, et al. Impact of metabolic syndrome on tissue characteristics of angiographically mild to moderate coronary lesions. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1149–56.
11. Espinola-Klein C, Rupprecht H, Bickel C, et al. Impact of metabolic syndrome on atherosclerotic burden and cardiovascular prognosis. *Am J Cardiol*. 2007;99:1623–8.
12. Maron DJ, Boden WE, Spertus JA, et al. Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary interventions in the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:131–7.
13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735–52.
14. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983;51:606.
15. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–607.
16. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539–53.
17. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–421.
18. Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new worldwide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23:469–80.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:54–42.
20. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
21. Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997;100:1166–73.
22. Onat A, Can G, Hergenc G, et al. Serum apolipoprotein B predicts dyslipidemia, metabolic syndrome and, in women, hypertension and diabetes, independent of markers of central obesity and inflammation. *Int J Obes (Lond)*. 2007;31:1119–25.
23. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, et al. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004;110:1251–7.
24. Bayturan O, Tuzcu EM, Lavoie A, et al. The metabolic syndrome, its component risk factors and progression of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med*. 2010;170:478–84.
25. Laclaustra M, Ordóñez B, León M, et al. Metabolic syndrome and coronary heart disease among Spanish male workers: a case-control study of MESYAS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:510–6.

26. Kato M, Dote K, Naganuma T, et al. Clinical predictors of culprit plaque rupture assessed on intravascular ultrasound in acute coronary syndromes. *Circ J*. 2010;74:1936–42.
27. Bayturan O, Tüczü M, Uno K, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105:1735–9.
28. Blankstein R, Budoff MJ, Shaw LJ, et al. Predictors of coronary heart disease events among asymptomatic persons with low low-density lipoprotein cholesterol. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:364–74.
29. Oreopoulos A, Padwal R, Norris CM, et al. Effect of obesity on short- and long-term mortality post coronary revascularization: a meta-analysis. *Obesity*. 2008;16:442–50.
30. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R, et al. Obesity paradox in a cohort of 4880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2010;31:222–6.
31. O'Connor NJ, Morton JR, Birkmeyer JD, et al. Effect of coronary artery diameter in patients undergoing coronary bypass surgery. *Circulation*. 1996;93:652–5.
32. Bugiardini R, Merz CB. Angina with "normal" coronary arteries. A changing philosophy. *JAMA*. 2005;293:477–84.

# Prevalence of Metabolic Syndrome and Diabetes on a High-Risk Population with Suspected Coronary Artery Disease



ARTIGO ORIGINAL

## *Prevalência de Síndrome Metabólica e Diabetes numa População de Alto Risco com Suspeita de Doença Coronária*

Ana Teresa TIMÓTEO, Miguel MOTA CARMO, Rui CRUZ FERREIRA  
*Acta Med Port* 2012 Mar-Apr;25(2):83-90

### ABSTRACT

**Objectives:** Metabolic syndrome and diabetes prevalence varies according to chosen definition, as well as with the geographical and ethnical group. No studies are available in Portuguese patients with suspected coronary artery disease. We analysed metabolic syndrome and diabetes prevalence in this specific population and compared definitions.

**Methods:** The study included 300 patients, with a mean age of  $64 \pm 9$  years, 59% males, admitted for an elective coronary angiography and we excluded patients with previous cardiac disease. Metabolic syndrome and diabetes prevalence was obtained.

**Results:** The adjusted prevalence of metabolic syndrome was found to be 39.3% (NCEP-ATP III criteria), 53.8% (IDF criteria) and 48.4% (AHA/NHLBI). Adjusted prevalence of diabetes was 14.8% by the previous ADA definition and 36.4% with the new definition. Global agreement between metabolic syndrome definitions was 45.3%, with the highest value between AHA/NHLBI and NCEP-ATP III (Kappa 0.821). Metabolic syndrome prevalence was highly age-dependent in both genders and more prevalent in females. Diabetes prevalence was also age-dependent, with similar prevalence in both genders. The most frequent metabolic syndrome component was hypertension, followed by abdominal obesity, raised glucose, low HDL-cholesterol and finally increased triglycerides. It is also important to mention that 60% of the patients were under lipid-lowering treatment (56.6% with statins, 1.7% with fibrates and 1.7% with both). The most significant difference between genders for metabolic syndrome components is the high prevalence of abdominal obesity in females.

**Conclusions:** In this high-risk population, metabolic syndrome prevalence is high, with similar diabetes prevalence compared with general population epidemiological studies.

### RESUMO

**Objectivos:** A prevalência de Síndrome Metabólica (SM) e diabetes é variável consoante a definição utilizada, assim como com a região geográfica e o grupo étnico estudado. Não existem estudos em indivíduos portugueses com suspeita de doença arterial coronária. Analisámos a prevalência de SM e diabetes nesta população específica de doentes, comparando também definições.

**Métodos:** Incluíram-se no estudo 300 indivíduos, com uma idade média de  $64 \pm 9$  anos, 59% do género masculino, admitidos para angiografia coronária electiva, tendo sido excluídos os doentes com doença cardíaca previamente conhecida. Avaliou-se a prevalência de SM e de diabetes.

**Resultados:** A prevalência ajustada de SM foi de 39,3% (critério NCEP-ATP III), 53,8% (critério IDF) e 48,4% (critério AHA/NHLBI). A prevalência ajustada de diabetes foi de 14,8% pela definição prévia da ADA e de 36,4% com a definição mais recente. A concordância global entre as definições de SM foi de 45,3%, sendo mais elevada entre as definições da AHA/NHLBI e da NCEP-ATP III (Kappa 0,821). A prevalência de SM está altamente dependente da idade em ambos os géneros, sendo mais prevalente no género feminino. A prevalência de diabetes é também dependente da idade, sendo semelhante em ambos os géneros. O componente de SM mais frequente é a hipertensão arterial, seguido pela obesidade abdominal, elevação da glicose, colesterol-HDL baixo e finalmente elevação dos triglicéridos. É também importante referir que 60% dos doentes estavam sob terapêutica hipolipemiente (56,6% com estatinas, 1,7% com fibratos e 1,7% com ambos). A diferença mais significativa entre géneros no que diz respeito aos componentes de SM é a elevada prevalência de obesidade abdominal no género feminino.

**Conclusões:** Nesta população de alto risco, a prevalência de SM é elevada, sendo contudo a prevalência de diabetes semelhante à registada em estudos epidemiológicos na população geral.

### INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is a cluster of metabolic disturbances that includes abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia (hypertriglyceridemia and/or low HDL-cholesterol), elevated blood pressure, and glucose metabolism disorders, and is a determinant of cardiovascular disease and type 2 diabetes.<sup>1,2</sup> Cardiovascular disease is a major problem in Portugal, not only as far as coronary artery disease is concerned, but also in terms of stroke, the incidence of which is among the highest in the world.<sup>3</sup> Clinically it is of great significance the identification of patients at risk of developing cardiovascular disease and/or diabetes to enable preventive interventions and promote lifestyle modifications.

In the last few years, there have been several definitions and classification criteria for MS. Currently, the definitions most often used for MS are those of the National Cholesterol Education Program – Third Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III), the International Diabetes Federation (IDF) and a more recent definition from the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI).<sup>4,6</sup>

Since there is a strong age and gender dependence in the prevalence of MS and diabetes, as well as a geographical variation, it is important to perform specific studies in regional populations.<sup>7,8</sup> In Portugal, there are few studies in

A.T.T., M.M.C., R.C.F.: Serviço de Cardiologia, Hospital Santa Marta, Lisboa, Portugal.

Recebido: 23 de Dezembro de 2011 - Aceite: 30 de Abril de 2012 | Copyright © Ordem dos Médicos 2012

the general population, but no study addressed specifically the high-risk population with suspected coronary artery disease.<sup>8-17</sup> Other studies in similar populations performed in European countries used mainly NCEP-ATP III definition and no comparison was made with the more recent definition. Also the impact of the recent definition of diabetes from the American Diabetes Association (ADA) was not yet analysed in a Portuguese population.<sup>18</sup>

In a sample of individuals admitted for an elective coronary angiography with suspected coronary artery disease, we analysed the prevalence of MS using the new AHA/NHLBI definition and compared it with the two older definitions, measuring classification agreement. Diabetes prevalence was analysed with the 2003 ADA definition and compared it with the most recent definition.<sup>18,19</sup> In general, we aimed to characterize the cardiovascular risk profile of an adult Portuguese population with suspected coronary artery disease by determining the prevalence of diabetes, MS and each of its components.

#### MATERIAL AND METHODS

The present study is an observational and cross-sectional study, with prospective inclusion of patients admitted for an elective coronary angiography with suspected coronary artery disease (clinically or with ischemia documentation by non-invasive tests) between 2008 and 2010. All patients had an age  $\geq 18$  years. Patients with previously known heart disease were excluded. All patients gave their written informed consent and the study protocol conforms to the ethical guidelines of the 1975 Declaration of Helsinki.

Anthropometrical data were obtained after an overnight fast. Body weight was measured to the nearest kilogram, and height to the nearest centimetre. Body Mass Index (BMI) was calculated as weight in kilograms divided by the height in meters, squared. Waist circumference (WC) was measured to the nearest centimetre, with the subject standing, midway between the lower limit of the rib cage and the iliac crest. Obesity was defined as BMI  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>, overweight as BMI 25-29.9 Kg/m<sup>2</sup>, normal BMI as  $< 25$  Kg/m<sup>2</sup>. Blood pressure was measured on several occasions during hospital stay and hypertension was defined by a previous diagnosis of hypertension or the presence of systolic blood pressure  $\geq 140$  mmHg or diastolic blood pressure  $\geq 90$  mmHg (mean of two consecutive measurements). Patients that smoked during the previous six months were classified as smokers and were self-reported. Patients on treatment with lipid-lowering drugs or with abnormal lipid profile were classified as having hyperlipidemia. All participants were asked to bring their current medication and this was recorded.

A venous blood sample was drawn after a 12-hour overnight fast. Serum glucose, total cholesterol and triglycerides were determined using automatic standard routine enzymatic methods. HDL-cholesterol was determined after specific precipitation. LDL-cholesterol was determined by Friedwald formula.

MS was considered present by the NCEP-ATP III defi-

nition if at least three of the following characteristics were present: fasting glucose  $\geq 110$  mg/dL; blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg; triglycerides  $\geq 150$  mg/dL; HDL-cholesterol  $< 50$  mg/dL in women and  $< 40$  mg/dL in men; WC  $\geq 88$  cm in women and  $\geq 102$  cm in men.<sup>4</sup> The IDF definition was WC  $\geq 80$  cm in women and  $\geq 94$  cm in men, and at least two of the following: fasting glucose  $\geq 100$  mg/dL or previously diagnosed type 2 diabetes; blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg or antihypertensive medication; triglycerides  $\geq 150$  mg/dL or specific treatment for this lipid abnormality; HDL-cholesterol  $< 50$  mg/dL in women and  $< 40$  mg/dL in men or specific treatment for this lipid abnormality.<sup>5</sup> Finally, the AHA/NHLBI defined MS as at least three of the following: fasting glucose  $\geq 100$  mg/dL or antidiabetic treatment; blood pressure  $\geq 130/85$  mmHg or antihypertensive medication; triglycerides  $\geq 150$  mg/dL or specific treatment for this lipid abnormality; HDL-cholesterol  $< 50$  mg/dL in women and  $< 40$  mg/dL in men or specific treatment for this lipid abnormality; WC  $\geq 88$  cm in women and  $\geq 102$  cm in men.<sup>6</sup>

Diabetes was defined as a previous diagnosis or in the presence of a fasting glucose level  $\geq 126$  mg/dL according to 2003 ADA definition, or the above criteria and/or a glycated hemoglobin  $\geq 6.5\%$  by the 2010 ADA definition.<sup>18,19</sup>

Significant coronary artery disease was defined by a coronary stenosis  $\geq 50\%$  in any segment.

#### Statistical analysis

Statistical analysis was performed with PASW version 18 statistical software (Chicago, Illinois, USA). A p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant.

Continuous variables were described as mean and standard deviation, or as median values and corresponding 25<sup>th</sup> and 75<sup>th</sup> percentiles for non-normally distributed variables. Comparison was made with Student's t-test or Mann-Whitney's test as appropriate. One-way ANOVA or Kruskal-Wallis's test was used to compare continuous variables with more than two groups. Proportions were reported for categorical variables and compared using the chi-square test or Fischer's exact test, whenever appropriate. Prevalence was adjusted for gender and age by the total probability theorem, taking into account the demographical composition of the adult population resident in Portugal in 2000 (National Institute of Statistics data) to make results comparable to other general population studies. The kappa coefficient was used to analyse statistical agreement between metabolic syndrome definitions.

#### RESULTS

We included 300 patients in the study, with a mean age of  $64 \pm 9$  years (aged 38 - 86 years), 59% males (Table 1). In females, the prevalence of smoking was lower, but the prevalence of the other risk factors was similar between genders. Treatment was also identical, as well as almost all laboratorial parameters with the exception of HDL-cholesterol and creatinine (Table 1). WC was similar but women had higher BMI. The combined prevalence of Obesity / Overweight in the present population reaches 80%.

Timóteo AT, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Diabetes on a High-Risk Population (...). Acta Med Port 2012 Mar-Apr;25(2):83-90

Table 1 – Characteristics of the study population and by gender.

Characteristics	Total Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	Females Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	Males Mean $\pm$ SD Median (IQR) %	p-value
Age (years)	64.4 $\pm$ 9.2	64.5 $\pm$ 9.2	64.4 $\pm$ 9.1	0.942
<b>Risk factors (%)</b>				
Hypertension	79	85	86	1.000
Hyperlipidemia	70	73	67	0.331
Smoking	9	1	15	<0.001
Diabetes mellitus	23	24	23	0.953
<b>Treatment (%)</b>				
Hypertension	79	80	78	0.832
Diabetes	20	21	19	0.792
Hyperlipidemia	60	60	60	1.000
<b>Anthropometrical data</b>				
Weight (Kg)	76.0 $\pm$ 12.1	72.4 $\pm$ 11.6	78.6 $\pm$ 11.9	<0.001
Height (cm)	163.8 $\pm$ 8.4	158.3 $\pm$ 7.2	168.2 $\pm$ 7.2	<0.001
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	28.4 $\pm$ 4.3	29.2 $\pm$ 4.8	27.8 $\pm$ 3.8	0.005
Waist circumference (cm)	99.2 $\pm$ 12.6	99.2 $\pm$ 13.5	99.2 $\pm$ 12.0	0.975
<b>BMI groups (%)</b>				0.047
Normal	20	17	23	
Overweight	50	46	53	
Obesity	30	37	24	
<b>Laboratorial data</b>				
Glucose (mg/dL)	100 (92–115)	99 (92–111)	101 (93–117)	0.316
Insulin (mU/mL)	8.6 (5.7–13.6)	8.9 (5.8–13.3)	8.3 (5.7–13.8)	0.848
HOMA index	2.3 (1.4–3.8)	2.4 (1.5–3.5)	2.2 (1.4–4.0)	0.808
HbA1c (%)	6.4 (6.0–7.0)	6.5 (6.0–7.1)	6.3 (6.0–6.8)	0.127
Total cholesterol (mg/dL)	181 (155–213)	181 (154–219)	180 (157–212)	0.510
HDL-cholesterol (mg/dL)	43 (36–54)	48 (40–57)	41 (34–49)	<0.001
LDL-cholesterol (mg/dL)	114 (93–136)	113 (90–136)	114 (96–135)	0.741
Triglycerides (mg/dL)	97 (68–134)	93 (62–125)	99 (71–137)	0.080
Creatinine (mg/dL)	0.9 (0.8–1.0)	0.8 (0.7–0.9)	1.0 (0.8–1.1)	<0.001

SD, standard deviation; IQR, interquartil range; BMI, body mass index; HOMA, Homeostasis Model Assessment; HbA1c, Glycated hemoglobin.

MS prevalence was 55.3% by the AHA/NHLBI definition, which was intermediate between the NCEP-ATP III and the IDF definition (Table 2). The prevalence was also higher in females in all definition. Agreement between MS definitions was variable, being higher for the AHA/NHLBI and the NCEP-ATP III (Kappa 0.821) followed by the AHA/NHLBI and the IDF (Kappa 0.746) and the NCEP-ATP III and the IDF (Kappa 0.634). Global agreement (number of patients with MS according to all three definitions) was 45.3%.

There was a progressive increase on MS prevalence with age, from 40% in those with an age < 50 years, to 54.1% in those between 50-59 years, 53.4% in those with 60-69 years and 63.9% in those with 70 years or older. Overall, the prevalence was higher in the female gender ( $p=0.001$ ) with different proportions according to age group. In younger patients, the prevalence was similar (40%), but after the fifth decade there is a divergence of prevalence between genders, with prevalence above 60% in women. In the age group of 50-59 years, the prevalence in males was 47.2% and in females 64.0%. In the age group of 60-69 years, it was 42.9% and 68.5% and in the age group  $\geq 70$  years, it was 55.1% and 76.5% respectively, in males and females.

The most prevalent MS component by the AHA/NHLBI definition was hypertension, present in 85.7% of individuals, followed by abdominal obesity (58%), high blood glucose (53.7%), low HDL-cholesterol (48.3%) and elevated triglycerides (22%) (Table 3). Atherogenic dyslipidemia, defined by elevated triglycerides and/or low HDL-cholesterol, was present in 57% of individuals. We had an elevated percentage of patients with normal levels of triglycerides (78%) and HDL-cholesterol (51.7%). For the analysis of lipid profile, it is important to bare in mind that 60% of the present population was under specific lipid-lowering therapy (56.6% with statins, 1.7% with fibrates and 1.7% with both). If considered the NCEP-ATP III definition, the prevalence of elevated glucose is lower than in the AHA/NHLBI definition (30.7%). In gender comparison, the main difference was found on abdominal obesity that was significantly higher in females (Table 4). With increasing age, we detected an increase in the prevalence of abdominal obesity, increased blood glucose and low-HDL-cholesterol (Table 3). Elevated triglycerides prevalence decreased slightly with age. No significant variation was detected for hypertension.

Age was identical in the three BMI groups. MS prevalence, abdominal obesity, low HDL-cholesterol and increased triglycerides were more prevalent in overweight and obese patients, with similar prevalence of hypertension and obesity (Table 5).

Diabetes prevalence was also much higher with the new ADA definition compared with the 2003 definition (Table 2). The prevalence with the 2003 definition also increases with age, being 4% in those with an age < 50 years, to 21.3% in those between 50-59 years, 27.5% in those with 60-69 years and 23% in those with 70 years or older. In diabetics, the prevalence of MS was 65.2% (Males: 45% and Females: 93.1%) and 60.9% for abdominal obesity (Males:

37.5% and Females: 93.1%). Diabetes was more prevalent in 'Normal' BMI group, followed by 'Obese' and 'Overweight' (Table 5).

Significant angiographic coronary artery disease was present in 51.3% of patients, but it was significantly lower in females (35.8% vs. 62.1%,  $p<0.001$ ). None of the MS definitions could predict the presence of significant coronary artery disease: NCEP-ATP III (OR 0.94, 95% CI 0.59 – 1.48,  $p=0.778$ ), IDF (OR 0.89, 95% CI 0.56 – 1.42,  $p=0.629$ ) and AHA/NHLBI (OR 0.98, 95% CI 0.62 – 1.55,  $p=0.935$ ). The same was obtained after adjustment for age and gender: NCEP-ATP III (OR 1.24, 95% CI 0.75 – 2.05,  $p=0.397$ ), IDF (OR 1.00, 95% CI 0.60 – 1.65,  $p=0.994$ ) and AHA/NHLBI (OR 1.09, 95% CI 0.66 – 1.78,  $p=0.740$ ).

## DISCUSSION

We found in our study population a very high prevalence of obesity compared to other studies performed in primary care setting. In our study group, 30% of the patients were obese, reaching an alarming value of 80% after inclusion of overweight patients, which is probably related to the fact that our population is a high-risk population. Obesity prevalence is particularly high in women, similar to previous studies.

Several epidemiological studies suggested an increase in MS prevalence in western societies as a consequence of the obesity epidemic particularly in the youngest.<sup>20,21</sup> Following this increase in obesity, cardiovascular risk factors related with obesity (such as diabetes, hyperlipidemia and hypertension) are also more prevalent with an important impact in society.<sup>20</sup> In a Portuguese study on the prevalence of obesity, it was reported an increase in obesity and overweight from the year 2003 to 2005, affecting already 53.6% of the population.<sup>22</sup> The IDEA study (International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity) recently published and conducted in 63 countries at primary care level, detected obesity in 24% of men and 27% of females and abdominal obesity in 29% and 48% respectively.<sup>23</sup> In the Portuguese cohort, 25.5% were obese and 39.6% were overweight, with higher prevalence compared to previous studies and close to our results. These results might be explained by the fact that our population has a high cardiovascular risk (with different characteristics from primary care) or might translate a real increase in obesity/overweight prevalence, as suggested by epidemiological studies in the last decades.

In our sample, the prevalence of MS by the AHA/NHLBI definition was very high (48.4%) compared with previous studies. The prevalence was also different according to the definition used, being lower with the NCEP-ATP III definition (39.3%), followed by the AHA/NHLBI, and higher with the IDF definition (53.8%), confirming previous reports in which MS prevalence by the AHA/NHLBI definition is intermediate to the other two definitions. The higher prevalence with the IDF definition reflects the different abdominal obesity criteria as well as the fact that this is an obligatory component. Other definitions do not give such an emphasis on

Timóteo AT, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Diabetes on a High-Risk Population (...), Acta Med Port 2012 Mar-Apr 25(2): 83-90

Table 2 – Metabolic syndrome (MS) and diabetes crude and adjusted prevalence.

(%)	MS AHA/NHLBI	MS NCEP-ATP III	MS IDF	Diabetes ADA 2003	Diabetes ADA 2010
Males	46.9	36.2	56.5	22.6	45.2
Females	67.5	61.0	72.4	23.6	50.4
Total	55.3	46.3	63.0	23.0	47.3
Total Adjusted	48.4	39.3	53.8	14.8	36.4

Table 3 – Prevalence of each metabolic syndrome component according to age.

Age (years)	Metabolic syndrome	Hypertension	Abdominal obesity	Increased glucose	Increased triglycerides	Low HDL-cholesterol
< 50	40.0%	88.0%	48.0%	28.0%	32.0%	24.0%
50 - 59	54.1%	77.0%	55.7%	47.5%	24.6%	44.3%
60-69	53.4%	87.0%	53.4%	58.0%	21.4%	50.4%
≥70	63.9%	89.2%	69.9%	59.0%	18.1%	55.4%
Total	55.3%	85.7%	58.0%	53.7%	22.0%	48.3%

Table 4 - Prevalence of individual metabolic syndrome components by gender and prevalence of metabolic syndrome by age and gender.

	Prevalence	Males	Females
Hypertension		85.9%	85.4%
Abdominal obesity		38.4%	86.2%
Increased triglycerides		24.3%	18.7%
Low HDL-cholesterol		41.2%	58.5%
Increased glucose		56.5%	49.6%
Metabolic syndrome			
Total		46.9%	67.5%
< 50 years		40.0%	40.0%
50 – 59 years		47.2%	64.0%
60 – 69 years		42.9%	68.5%
≥ 70 years		55.1%	76.5%

Table 5 – Metabolic syndrome components according to BMI groups.

	Normal	Overweight	Obese	p-value
Age (years)	65 ± 10	64 ± 9	65 ± 9	0.525
Male gender (%)	65.6	62.7	48.3	0.047
Lipid-lowering treatment (%)	54.1	61.3	61.8	0.572
Diabetes (%)	27.9	19.3	25.8	0.307
Metabolic syndrome (%)	23.0	54.0	79.8	<0.001
MS components (%)				
Hypertension	78.7	86.7	88.8	0.198
Increased glucose	41.0	58.0	55.1	0.076
Abdominal obesity	24.6	51.3	91.2	<0.001
Low HDL-cholesterol	29.5	47.3	62.9	<0.001
Increased triglycerides	8.2	22.0	31.5	0.003

MS: metabolic syndrome.



Timóteo AT, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Diabetes on a High-Risk Population (...). Acta Med Port 2012 Mar-Apr;25(2):83-90

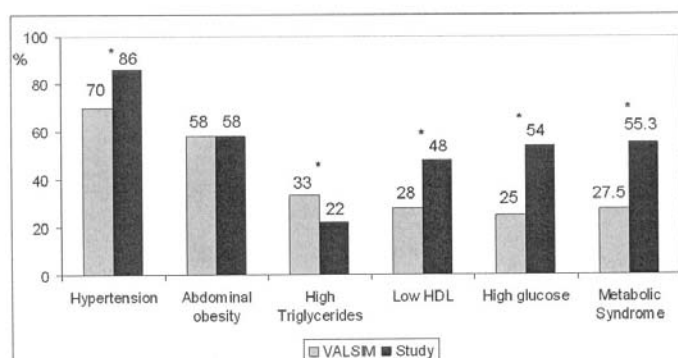


Fig. 1 – Prevalence of metabolic syndrome and each metabolic syndrome component in our study and compared to the VALSIM study.  
\*  $p$ -value < 0.001.

abdominal obesity, which is at the same level as the other components. The age and gender-adjusted prevalence (to allow comparison with previous epidemiological studies in the general population) is higher than previous national and international population studies, confirming the higher prevalence of MS in our high-risk population.<sup>8-17,24,25</sup>

Several epidemiological studies detected some variation of MS prevalence worldwide, according to geographical area, gender and ethnical background, suggesting an important effect of genetic and environmental factors, reinforcing the importance of regional studies.<sup>7,8</sup> Most studies used the NCEP-ATP III definition and showed an elevated prevalence of MS in different regions of the world. In the United States of America, the NHANES III study (Third National Health and Nutrition Examination Survey), reported a global prevalence of 23.7%, increasing after 40 years of age and no differences were detected between genders.<sup>24</sup> However, it detected a significant difference by ethnical origin, being more prevalent in Hispanic patients (31.9%) compared to Caucasians (23.8%) or Afro-American patients (21.6%). In the DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic Criteria in Europe) study, conducted in Europe in non-diabetic patients and using the NCEP-ATP III criteria, MS prevalence was 25.9% in males and 23.4% in females, close to the NHANES III registry.<sup>26</sup> Globally, smaller studies in Europe with the NCEP-ATP III definition reported prevalences close to 20-25%, but with significant geographical variations from 11.8% to 24.5% in Mediterranean countries.<sup>25,27-35</sup> However, comparisons between studies must be done with caution due to different definitions as well as with different population characteristics.

In Portugal some studies were performed at primary care level. A study by Santos, *et al.* in an urban population showed that 24% of the population fulfilled the NCEP-ATP III criteria for MS.<sup>11,16</sup> However, this result cannot be generalized to the general population with different characteristics from an urban population. The same author reported that the prevalence according to the NCEP-ATP III definition

was 24.0%, 26.4% by the WHO definition, 37.2% by the AHA/NHLBI definition and 41.9% according to the IDF definition. The VALSIM (*Estudo Epidemiológico de Prevalência da Síndrome Metabólica na População Portuguesa*) study is the largest study on cardiovascular risk profile of an adult Portuguese population followed in primary care.<sup>21</sup> MS prevalence in that study (by the NCEP-ATP III definition) was elevated (27.5% non-adjusted and 23.7% adjusted to age and gender), similar to the NHANES III report. In non-diabetic patients, the prevalence was 27.6% (19.8% adjusted), lower than in the DECODE study report. The VALSIM study also showed an important regional variation. That study used NCEP-ATP III MS definition and in our study, the prevalence was higher with both the AHA/NHLBI definition (our main definition) and NCEP-ATP III definition ( $p < 0.001$ ). Thus, our results showed a higher prevalence of MS even after age and gender adjustment, reflecting a high-risk population, but as in the case of obesity, it can also reflect a real increase in the prevalence of MS in the population, because previous studies were done before 2008 (Fig. 1).

In general, good agreement was found between definitions. The agreement was highest when we compared the AHA/NHLBI definition with the NCEP-ATP III definition, and lowest with the IDF definition. This reflects the fact that the first two definitions consider the same five factors to describe MS: central obesity, raised fasting glucose, raised triglyceride levels, reduced HDL-cholesterol and raised blood pressure. Moreover, the AHA/NHLBI definition only makes minor changes to the NCEP-ATP III definition, lowering the threshold for considering raised fasting glucose. Also, the IDF and the AHA/NHLBI definitions include the use of pharmacological treatment for the metabolic abnormalities, considering the component present when a subject takes that specific medication. However, our global agreement between definitions was only 45.3%, which was lower than the 61% reported by Santos *et al.*, but with similar results when comparing each pair of definitions.<sup>16</sup> It is therefore very important to agree on a single definition. This is very important



Timóteo AT, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome and Diabetes on a High-Risk Population (...), Acta Med Port 2012 Mar-Apr;25(2): 83-90

not only to compare prevalence across populations but also to correctly identify cases with MS.

As expected, we found a significant association of age and female gender with MS prevalence, similar to the VALSIM study.<sup>21</sup> Overall, obesity is more prevalent in women with a prevalence above 60% in women above 50 years. Portuguese and Italian epidemiological studies showed an increased risk of MS in women, unlike other studies such as the NHANES III study where no difference was found.<sup>21,24,33,34,36</sup> However, this last study also analysed different ethnic groups and concluded that there is a higher prevalence of MS amongst North American Caucasian men (24.8 vs. 22.8%) and amongst Afro-American and Hispanic females (25.7% vs. 16.4% and 35.6 vs. 28.3%, respectively). This data suggests an important influence of ethnicity. In general, the prevalence of each component is higher than in primary care populations, reflecting the study high-risk population, with the exception of raised triglycerides that are less frequent and probably related to the fact that a very significant proportion of patients were on lipid lowering therapy. Comparing the prevalence of high blood glucose reported in the VALSIM study (with the NCEP-ATP III definition – 25.0%) with ours, using the same definition (30.7%), to allow a more accurate comparison, it was significantly higher ( $p=0.021$ ), confirming that in this high-risk population there is a poor glucose control. We also like to mention the fact that raised blood glucose was present in 53.7% of patients with the AHA/NHLBI definition, compared with the 30.7% obtained with the NCEP-ATP III definition ( $p<0.001$ ), as a result of the cut-off reduction of fasting blood glucose in the most recent MS definition.

In our population, the adjusted diabetes prevalence was 14.8%, close to the prevalence obtained in the VALSIM (13%) and the IDEA study in the general population.<sup>16,23</sup> No gender difference was detected. However, it is worth to mention that with the most recent diabetes definition from the ADA, which included glycated hemoglobin as a criterion, the adjusted prevalence in our population increases to 36.4%, which is a very significant increase. This will have an important impact in therapeutic terms, because it will imply an important increase in medical costs. As expected, the prevalence of diabetes is also highly age-dependent, similar to the DECODE study.<sup>26</sup>

We can conclude from these results that although diabetic patients are considered to have a high-risk for coronary artery disease, they aren't being consistently referred for coronary angiography. Diabetic patients are often asymptomatic or present with atypical / equivalent symptoms, which might delay referral for coronary angiography. Therefore, since the risk in these patients is very high, medical doctors should be more alert for signs suggestive of myocardial ischemia with subsequent referral for coronary angiography in case of ischemia detection by non-invasive tests.

Our study showed a surprisingly low diagnostic yield of

coronary angiography. However, recent registries point to the same results. The recently published CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry (NCDR), a large registry of clinical data and in-hospital outcome data associated with diagnostic cardiac catheterisation and percutaneous coronary interventions collected from more than 800 United States sites reported also a low diagnostic yield in patients without previously known coronary artery disease, with only a minority of patients with obstructive disease (41.0%) similar to our results.<sup>37</sup> This registry represents contemporary clinical practice in the community.

In our population, no association was found between MS (by any definition) and significant angiographic coronary artery disease. These results are in opposition to previous reports that showed an association between MS and cardiovascular events.<sup>1</sup> However, our study is an angiographic study that provides different information from that obtained in epidemiological studies that analyse cardiovascular events. Acute cardiovascular events have different pathophysiological mechanisms from what we observe in stable coronary atherosclerotic plaque and metabolic syndrome seems to be more related with vulnerable atherosclerotic plaques. In fact, the metabolic syndrome factors confer very different intensities of independent risk for angiographic coronary artery disease, from high independent risk of hypertriglyceridemia and high blood glucose to almost no independent effect of overweight that even appears to be protective.<sup>38</sup> In the absence of obesity, three other higher risk criteria are required for the diagnosis. As a result, there is heterogeneity of risk among patients with metabolic syndrome, depending on the particular criteria used to diagnose it.

## CONCLUSIONS

In this high-risk population of patients with suspected coronary artery disease, metabolic syndrome prevalence is high, with similar diabetes prevalence compared with general population epidemiological studies. Metabolic syndrome prevalence is highest with the IDF definition, followed by the AHA/NHLBI definition and the NCEP-ATP III definition. However, global agreement between definitions is modest, which might have implications in the results of studies on metabolic syndrome. There is an important age-dependence of metabolic syndrome and diabetes prevalence. In women, the prevalence of metabolic syndrome is significantly higher, related with the very high prevalence of increased abdominal obesity.

## CONFLICT OF INTERESTS

None stated.

## FUNDING SOURCES

None stated.

## REFERENCES

- Mottilo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56(14):1113-1132.
- Wilson PWF, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005;112(20):3066-3072.
- World Health Organization on behalf of the European Observatory of Health Systems and Policies. Health in the European Union. Trends and analysis. Copenhagen; World Health Organization Regional Office for Europe; 2009.
- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-3421.
- Alberti K, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006;23(5):469-480.
- Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-2752.
- Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med* 2007;46(10):643-648.
- Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8):1595-1602.
- Correia F, Póinhos R, Freitas P, Pinhão S, Maia A, Carvalho D, et al. Prevalence of the metabolic syndrome: comparison between ATP III and IDF criteria in a feminine population with severe obesity. *Acta Med Port* 2006;19(4):289-293.
- Santos AC, Barros H. Prevalence and determinants of obesity in an urban sample of Portuguese adults. *Public Health* 2003;117(6):430-437.
- Santos AC, Lopes C, Barros H. Prevalence of metabolic syndrome in the city of Porto. *Rev Port Cardiol* 2004;23(1):45-52.
- Santos AC, Lopes C, Guimarães JT, Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(12):1452-1456.
- Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Alcohol intake, smoking, sleeping hours, physical activity and the metabolic syndrome. *Prev Med* 2007;44(4):328-334.
- von Hafe P, Lopes C, Maciel MJ, Barros H. The clustering of cardiovascular risk factors in the urban population of Porto. *Acta Med Port* 1998;11(12):1059-1064.
- Monteiro S, Dias P, Madeira S, de Moura P, Silva JM, Providência LA, et al. Metabolic syndrome in dyslipidemia consultations. *Rev Port Cardiol* 2006;25(9):821-831.
- Santos AC, Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4(4):320-327.
- Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, Fiúza M, VALSIM. Prevalence, management and control of diabetes mellitus and associated risk factors in primary health care in Portugal. *Rev Port Cardiol* 2010;29(4):509-537.
- American Diabetes Association. Executive Summary: Standards of medical care in diabetes – 2010. *Diabetes Care* 2010;33(Suppl 1):S4-S10.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2006. *Diabetes Care* 2006;29(Suppl 1):S4-S42.
- Fiúza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A, VALSIM study investigators. Metabolic syndrome in Portugal: prevalence and implications for cardiovascular risk – results from the VALSIM study. *Rev Port Cardiol* 2008;27(12):1495-1529.
- Molarius A, Seidell JC, Sans S, Tromlehto J, Kuulasmaa K. Education level, relative body weight, and changes in their association over 10 years: an international perspective from the WHO MONICA Project. *Am J Public Health* 2000;90(8):1260-1268.
- do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003 – 2005. *Obes Rev* 2008;9(1):11-19.
- Balkau B, Deanfield JE, Després JP, Bassand JP, Fox KA, Smith SC Jr., et al. International Day for the Evaluation of Abdominal Obesity (IDEA): a study of waist circumference, cardiovascular disease, and diabetes mellitus in 168,000 primary care patients in 63 countries. *Circulation* 2007;116(17):1942-1951.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-359.
- Alegria E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casasnovas JA, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Spanish working population: MESYAS registry. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(7):797-806.
- Qiao Q, DECODE Study Group. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006;49(12):2837-2846.
- Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, López A, Fernández-Alvarez J, Riviriego J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome (ATP-III criteria). Population-based study of rural and urban areas in the Spanish province of Segovia. *Med Clin (Barc)* 2005;125(13):481-486.
- Martínez CJ, Franch NJ, Romero OJ, Canovas DC, Gallardo MA, Paez PM. Prevalence of metabolic syndrome in the adult population of Yecla (Murcia). Degree of agreement between three definitions of it. *Aten Primaria* 2006;38(2):72-79.
- Calbo Mayo JM, Terrancle de Juan I, Fernández Jiménez P, Rodríguez Martín MJ, Martínez Díaz V, Santisteban López Y, et al. Prevalence of metabolic syndrome in the province of Albacete (Spain). *Rev Clin Esp* 2007;207(2):64-68.
- Boronat M, Chirino R, Vanillas VF, Saavedra P, Marrero D, Fábregas M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the island of Gran Canaria: comparison of three major diagnostic proposals. *Diabet Med* 2005;22(12):1751-1756.
- Guize L, Thomas F, Pannier B, Bean K, Danchin N, Bénétos A. Metabolic syndrome: prevalence, risk factors and mortality in a French population of 62000 subjects. *Bull Acad Natl Med* 2006;190(3):685-697.
- Pannier B, Thomas F, Eschwège E, Bean K, Benetos A, Leocmach Y, et al. Cardiovascular risk markers associated with the metabolic syndrome in a large French population: the "SYMFONIE" study. *Diabetes Metab* 2006;32(5 Pt 1):467-474.
- Bo S, Ciccone G, Pearce N, Merletti F, Gentile L, Cassader M, et al. Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome in a population of adult asymptomatic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;75(3):362-365.
- Cicero AF, Nascetti S, Noera G, Gaddi AV, Massa Lombarda Project team. Metabolic syndrome prevalence in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006;16(6):e5-e6.
- Athyros VG, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Papageorgiou AA, Dionysopoulou SG, Symeonidis AN, et al. The prevalence of the metabolic syndrome in Greece: the MetS-Greece Multicenter Study. *Diabetes Obes Metab* 2005;7(4):397-405.
- Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2005;15(4):250-254.
- Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010;362(10):886-95.
- Timóteo AT, Mota Carmo M, Ferreira RC. Does metabolic syndrome predict significant angiographic coronary artery disease? *Rev Port Cardiol* 2012 (In press).